

WIRKUNG VERSCHIEDENER DITHIOLE
AUF DIE AKUTE TOXIZITÄT
VON METALLEN

Angelika Pethran

Diss. München
1985

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Universität München

Vorstand: Professor Dr. W. Forth

**WIRKUNG VERSCHIEDENER DITHIOLE AUF DIE AKUTE TOXIZITÄT
VON METALLEN**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Angelika Pethran
aus München

München 1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. L. Szinicz
Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Forth
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 26. März 1900

Meinen Eltern gewidmet

1.1	Einleitung	1
1.2	Die Bedeutung der Eltern	2
1.3	Die Rolle der Eltern	3
1.4	Die Verantwortung der Eltern	4
1.5	Die Liebe der Eltern	5
1.6	Die Erziehung der Eltern	6
1.7	Die Unterstützung der Eltern	7
1.8	Die Anerkennung der Eltern	8
1.9	Die Dankbarkeit der Eltern	9
1.10	Die Hoffnung der Eltern	10
1.11	Die Geduld der Eltern	11
1.12	Die Vergebung der Eltern	12
1.13	Die Vergebung der Eltern	13
1.14	Die Vergebung der Eltern	14
1.15	Die Vergebung der Eltern	15
1.16	Die Vergebung der Eltern	16
1.17	Die Vergebung der Eltern	17
1.18	Die Vergebung der Eltern	18
1.19	Die Vergebung der Eltern	19
1.20	Die Vergebung der Eltern	20
1.21	Die Vergebung der Eltern	21
1.22	Die Vergebung der Eltern	22
1.23	Die Vergebung der Eltern	23
1.24	Die Vergebung der Eltern	24
1.25	Die Vergebung der Eltern	25
1.26	Die Vergebung der Eltern	26
1.27	Die Vergebung der Eltern	27
1.28	Die Vergebung der Eltern	28
1.29	Die Vergebung der Eltern	29
1.30	Die Vergebung der Eltern	30
1.31	Die Vergebung der Eltern	31
1.32	Die Vergebung der Eltern	32
1.33	Die Vergebung der Eltern	33
1.34	Die Vergebung der Eltern	34
1.35	Die Vergebung der Eltern	35
1.36	Die Vergebung der Eltern	36
1.37	Die Vergebung der Eltern	37
1.38	Die Vergebung der Eltern	38
1.39	Die Vergebung der Eltern	39
1.40	Die Vergebung der Eltern	40
1.41	Die Vergebung der Eltern	41
1.42	Die Vergebung der Eltern	42
1.43	Die Vergebung der Eltern	43
1.44	Die Vergebung der Eltern	44
1.45	Die Vergebung der Eltern	45
1.46	Die Vergebung der Eltern	46
1.47	Die Vergebung der Eltern	47
1.48	Die Vergebung der Eltern	48
1.49	Die Vergebung der Eltern	49
1.50	Die Vergebung der Eltern	50
1.51	Die Vergebung der Eltern	51
1.52	Die Vergebung der Eltern	52
1.53	Die Vergebung der Eltern	53
1.54	Die Vergebung der Eltern	54
1.55	Die Vergebung der Eltern	55
1.56	Die Vergebung der Eltern	56
1.57	Die Vergebung der Eltern	57
1.58	Die Vergebung der Eltern	58
1.59	Die Vergebung der Eltern	59
1.60	Die Vergebung der Eltern	60
1.61	Die Vergebung der Eltern	61
1.62	Die Vergebung der Eltern	62
1.63	Die Vergebung der Eltern	63
1.64	Die Vergebung der Eltern	64
1.65	Die Vergebung der Eltern	65
1.66	Die Vergebung der Eltern	66
1.67	Die Vergebung der Eltern	67
1.68	Die Vergebung der Eltern	68
1.69	Die Vergebung der Eltern	69
1.70	Die Vergebung der Eltern	70
1.71	Die Vergebung der Eltern	71
1.72	Die Vergebung der Eltern	72
1.73	Die Vergebung der Eltern	73
1.74	Die Vergebung der Eltern	74
1.75	Die Vergebung der Eltern	75
1.76	Die Vergebung der Eltern	76
1.77	Die Vergebung der Eltern	77
1.78	Die Vergebung der Eltern	78
1.79	Die Vergebung der Eltern	79
1.80	Die Vergebung der Eltern	80
1.81	Die Vergebung der Eltern	81
1.82	Die Vergebung der Eltern	82
1.83	Die Vergebung der Eltern	83
1.84	Die Vergebung der Eltern	84
1.85	Die Vergebung der Eltern	85
1.86	Die Vergebung der Eltern	86
1.87	Die Vergebung der Eltern	87
1.88	Die Vergebung der Eltern	88
1.89	Die Vergebung der Eltern	89
1.90	Die Vergebung der Eltern	90
1.91	Die Vergebung der Eltern	91
1.92	Die Vergebung der Eltern	92
1.93	Die Vergebung der Eltern	93
1.94	Die Vergebung der Eltern	94
1.95	Die Vergebung der Eltern	95
1.96	Die Vergebung der Eltern	96
1.97	Die Vergebung der Eltern	97
1.98	Die Vergebung der Eltern	98
1.99	Die Vergebung der Eltern	99
2.00	Die Vergebung der Eltern	100

Inhaltsverzeichnis

Seite

1.	Einleitung	1
2.	Chelatbildner	2
2.1.	Wirkungsmechanismus	2
2.2.	Wirkungen der Chelatbildner	3
2.3.	2,3-Dimercapto-1-propanol (DMP)	
2.3.1.	Eigenschaften	6
2.3.2.	Wirkung	6
2.3.3.	Schicksal im Organismus	6
2.3.4.	Nebenwirkungen	7
2.4.	2,3-Dimercapto-1-propansulfonat (DMPS)	
2.4.1.	Eigenschaften	8
2.4.2.	Wirkung	8
2.4.3.	Schicksal im Organismus	9
2.4.4.	Nebenwirkungen	9
2.5.	2,3-Dimercaptobernsteinsäure (DMSA = Dimercaptosuccinic acid)	
2.5.1.	Eigenschaften	10
2.5.2.	Wirkung	10
2.5.3.	Schicksal im Organismus	11
2.5.4.	Nebenwirkungen	11
3.	Toxikologie verschiedener Schwermetalle	
3.1.	Beryllium (Be)	
3.1.1.	Eigenschaften	13
3.1.2.	Vorkommen	13
3.1.3.	Schicksal im Organismus	13
3.1.4.	Wirkungsmechanismus	14
3.1.5.	Symptome der Vergiftung	14
3.1.6.	Therapie	15
3.2.	Kadmium (Cd)	
3.2.1.	Eigenschaften	16
3.2.2.	Vorkommen	16

	Seite
3.2.3. Schicksal im Organismus	17
3.2.4. Wirkungsmechanismus	17
3.2.5. Symptome der Vergiftung	18
3.2.6. Therapie	18
3.3. Kupfer (Cu)	
3.3.1. Eigenschaften	19
3.3.2. Vorkommen	19
3.3.3. Schicksal im Organismus	20
3.3.4. Wirkungsmechanismus	20
3.3.5. Symptome der Vergiftung	21
3.3.6. Therapie	22
3.4. Silber (Ag)	
3.4.1. Eigenschaften	22
3.4.2. Vorkommen	22
3.4.3. Schicksal im Organismus	23
3.4.4. Wirkungsmechanismus	23
3.4.5. Symptome der Vergiftung	24
3.4.6. Therapie	24
3.5. Strontium (Sr)	
3.5.1. Eigenschaften	24
3.5.2. Vorkommen	25
3.5.3. Schicksal im Organismus	25
3.5.4. Wirkungsmechanismus	25
3.5.5. Symptome der Vergiftung	26
3.5.6. Therapie	26
3.6. Thallium (Tl)	
3.6.1. Eigenschaften	27
3.6.2. Vorkommen	27
3.6.3. Schicksal im Organismus	28
3.6.4. Wirkungsmechanismus	28
3.6.5. Symptome der Vergiftung	29
3.6.6. Therapie	29
3.7. Wismut (Bi)	
3.7.1. Eigenschaften	30

	Seite
3.7.2. Vorkommen	31
3.7.3. Schicksal im Organismus	31
3.7.4. Symptome der Vergiftung	32
3.7.5. Therapie	33
4. Eigene Untersuchungen	
4.1. Versuchstiere	34
4.2. Reagentien	34
4.3. Versuchsanordnung	35
4.4. Statistische Auswertung	35
4.5. Ergebnisse	
4.5.1. Wirkung der Dithiole	36
4.5.2. Berylliumchlorid	36
4.5.3. Kadmiumchlorid	37
4.5.4. Kupferchlorid	39
4.5.5. Silberchlorid	41
4.5.6. Strontiumchlorid	43
4.5.7. Thalliumsulfat	43
4.5.8. Wismutchlorid	44
5. Diskussion	45
6. Zusammenfassung	52
Sumarry	
Tabellen	
Literaturverzeichnis	

1. Einleitung

Mit der Entdeckung der therapeutischen Wirksamkeit von 2,3-Dimercapto-1-propanol (DMP) bei der Vergiftung mit arsenhaltigen (Peters et al.1945) und quecksilberhaltigen Verbindungen (Braun et al.1946) wurde eine neue Substanzgruppe in die Behandlung der Vergiftung mit Metallen eingeführt.

Seit dieser Zeit wurden zahlreiche chemisch verwandte Verbindungen mit dem Ziel untersucht, das DMP durch wirksamere und vor allem weniger toxische Substanzen zu ersetzen.

2,3-Dimercapto-1-propansulfonat (DMPS) wurde 1955 in England (Johary and Owen) und 2,3-Dimercaptobernsteinsäure (DMSA) 1954 (Friedheim et al.) synthetisiert.

Die Wirksamkeit von DMPS (Luganskii et al.1959) und die von DMSA (Liang et al.1957) wurde zunächst in der östlichen (UdSSR bzw. China) und später auch in der westlichen Literatur beschrieben (siehe unter 2.4. und 2.5.).

Beide Verbindungen erwiesen sich als weniger toxisch im Vergleich zu DMP (Klimova.1958 / Aposhian et al.1981).

Obwohl zahlreiche Arbeiten zur Wirksamkeit verschiedener Dithiole bei der Vergiftung mit verschiedenen Metallen veröffentlicht wurden, sind vergleichende Untersuchungen der Wirksamkeit solcher Chelatbildner selten.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirksamkeit von DMP, DMPS und DMSA bei der akuten Vergiftung der Maus mit Berylliumchlorid, Kadmiumchlorid, Kupferchlorid, Silberchlorid, Strontiumchlorid, Thalliumsulfat und Wismutchlorid verglichen.

2. Chelatbildner

Die Schädigung durch Schwermetalle beruht auf ihrer Verbindung mit einer oder mehreren reaktiven Gruppen von Makromolekülen, welche für die normalen physikalischen Funktionen des Organismus unentbehrlich sind.

Die Wirkung von Gegenmitteln zur Behandlung von Schwermetallvergiftungen beruht auf der Bereitschaft, mit solchen Mitteln zu reagieren. Durch die Konkurrenz mit Makromolekülen um das Metall wird durch die Gegenmittel die Bindung an Zellbausteine und damit die toxische Wirkung verhindert oder vermindert.

2.1. Wirkungsmechanismus

Die Funktion eines Chelatbildners kann als Wechselwirkung zwischen Metallionen und verschiedenen Gruppen, bekannt als Liganden, dargestellt werden.

In wässriger Lösung sind Metallionen von einer bestimmten Anzahl von Wassermolekülen, entsprechend der Koordinationszahl der Metalle, gewöhnlich 4 - 6, unmittelbar umgeben. Diese stehen derart in Wechselwirkung mit dem Metallion, daß von jedem dieser Wassermoleküle der elektronegative Sauerstoff zum positiven Metallion hin gerichtet ist. Eine solche Verbindung nennt man Komplex.

Vom Chelatbildner werden Elektronen zur Verfügung gestellt, welche sich Metallion und komplexbildendes Molekül teilen; diese werden als Donor-Atom bezeichnet.

Schwermetalle zeigen eine besonders hohe Bereitschaft, mit sauerstoff-, stickstoff- und schwefelhaltigen Liganden zu reagieren.

Im Organismus sind vor allem die $-OH$, $-COO^-$, $-PO_3H^-$, $>C=O$, $-SH$, $-S-S-$, $-NH_2$ und $>NH$ -Gruppen der Makromoleküle beteiligt.

Es bildet sich dabei zwischen einem elektrophilen, positiv gebundenen Metallion und einem nukleophilen Atom bzw. Liganden eines organischen Moleküls eine koordinativ-kovalente Bindung aus.

Sind mehrere Bindungsstellen ein und desselben Donor-Moleküls auf ein einzelnes Metallion gerichtet und gehen eine Bindung ein, so

entsteht unter Ausbildung eines heterozyklischen Ringes eine besondere Art von Komplex, genannt Chelat. Der Name ist aus dem Griechischen abgeleitet und bedeutet Krepsschere oder Kralle.

Wie die Krepsschere sind nähmlich die Donor-Atome des Chelatbildnermolekls in der Lage, ein Metallion zu packen und zu halten.

2.2. Wirkungen der Chelatbildner

Das Verhältnis der Konzentration des gebildeten Chelats zum freien Metall und Chelatbildner ist konstant; d.h., die Chelatbildung gehorcht dem Massenwirkungsgesetz.

Die Komplexbildungskonstante bzw. Stabilitätskonstante ist um so größer, je stabiler der gebildete Komplex ist.

Größere heterozyklische Ringe und Metalle mit hoher Koordinationszahl bilden besonders stabile Komplexe. So sind die 5-gliedrigen, gesättigten oder die 6-gliedrigen Ringe mit Doppelbindung am stabilsten.

Weiterhin weisen einzelne Metalle eine besondere Affinität zu bestimmten Gruppen der Makromoleküle (z.B. Ca zu COO^- , Hg zu NH_2 , Pb zu S^-) auf.

Die Bindung wird stark von der H^+ -bzw. OH^- -Ionenkonzentration der Lösung bzw. der Umgebung beeinflt.

Chelate sind in der Regel in saurer Umgebung weniger stabil.

Bei alkalischem pH neigen die Metalle dazu, H^+ abzu-dissoziieren und unlösliche Metallhydroxide zu bilden. Sie werden damit für die Chelatbildner weniger zugänglich.

Durch die Bildung des Chelats können sich Löslichkeit, Farbe, Reaktivität des Metallions u.a. verändern. Die neu gebildeten Komplexe besitzen chemische und biologische Eigenschaften, die zuvor weder das Metallion noch der freie Ligand aufgewiesen haben.

Das Metall liegt nicht mehr frei in ionisierter Form vor und ist deswegen biologisch nicht verfügbar.

Es ist sehr schwierig, von den physikalisch-chemischen Eigenschaften des Chelatbildners ausgehend, auf die Wirksamkeit im biologischen Material bzw. in vivo zu schließen.

Die oben zitierte thermodynamische Stabilitätskonstante allein ist für eine Vorhersage nicht ausreichend. Viele Faktoren können die Komplexbildung im lebenden Organismus beeinflussen.

Alle Chelatbildner entfernen oder inaktivieren nicht nur das toxische Metall sondern auch teilweise die im Organismus vorliegenden essentiellen Spurenelemente (Chenoweth.1968).

Viele Makromoleküle wie z.B. Hämoglobin, Hämosiderin, Siderophilin, Ferritin und Cytochrom c enthalten Metalle, die für deren Funktion von ausschlaggebender Bedeutung sind. Chelatbildner können solche Metalle binden und so die Funktion der Makromoleküle bzw. die betreffenden Stoffwechselvorgänge stören.

Es herrscht nicht nur ein Wettbewerb verschiedener Metalle um einen Liganden, sondern auch verschiedener Liganden um ein Metall. Unzählige S-, O- und N-haltige Liganden kommen im Organismus vor, wie z.B. Aminosäuren, Polypeptide, Proteine, Enzyme und Nukleinsäuren. Gibt man nun einen Chelatbildner hinzu, so hängt die Komplexbildung auch von den relativen Konzentrationen und den Komplexbildungskonstanten der konkurrierenden Liganden ab (Pullman et al.1963).

Das Kalzium im Plasma zeigt eine starke Neigung zur Reaktion mit verschiedenen Chelatbildnern, so daß unter der Behandlung mit solchen Verbindungen eine Hypokalzämie ausgelöst werden kann.

Chelatbildner können auch als Trägersubstanzen wirken und dem toxischen Metall einen erweiterten Verteilungsraum eröffnen.

Daraus ergeben sich bestimmte Kontraindikationen. Dazu gehört der Einsatz von DMP bei Bleivergiftungen (Blei kann dann die Blut-Hirn-Schranke passieren und zur Enzephalopathie führen) und Quecksilbervergiftungen (deutlicher Konzentrationsanstieg von Hg in den Nierentubuli).

Der Einsatz von Chelatbildnern bei Schwermetallvergiftungen geschieht unter mehreren Gesichtspunkten und soll bestimmten therapeutischen Anforderungen gerecht werden.

1. Das giftige Metall soll durch Chelatbildung inaktiviert, noch zirkulierendes Metall zur Vermeidung weiterer Schäden abgefangen werden.

Dazu ist eine hohe Komplexbildungskonstante für toxische Metalle, aber eine niedrige für körpereigene Spurenelemente und Elektrolyte wie z.B. Kalzium, Magnesium, Eisen und Mangan nötig.

2. Wiederherstellung gestörter Funktionen durch Lösung der Metalle aus wichtigen biochemischen Strukturen durch höhere Affinität zum Chelatbildner.

3. Beschleunigte Ausscheidung der gebildeten Chelate im Urin, Fäzes oder / und Galle.

Dies stellt bei radioaktiven Metallen das einzig sinnvolle Vorgehen dar.

Die Chelate müssen über die entsprechenden Eigenschaften verfügen, damit sie auf diesen verschiedenen Wegen ausgeschieden werden können und in pH-Bereichen von 4 - 7,4 über eine genügende Stabilität verfügen.

4. Die in unterschiedlichen Depots abgelagerten Metalle sollen mobilisiert werden. Dazu sollte der Chelatbildner möglichst wasserlöslich sein und zu den Bindungs- und Depotorten vordringen können.

5. Sowohl der Chelatbildner als auch der entstandene Komplex sollten keine oder nur eine geringe Eigentoxizität besitzen und keinen metabolischen Prozessen unterliegen.

6. Alle Abschnitte dieser Therapie müssen unter ständiger Kontrolle erfolgen, da fast alle Chelatbildner unerwünschte, zum Teil erhebliche Nebenwirkungen entfalten. Genaue Dosierung des Mittels, ständige Überwachung der Metallausscheidung, Beurteilung der Nierenfunktion, Überprüfung und ggf. Substitution von Elektrolyten und Spurenelementen tragen zu einem möglichst komplikationslosen Ablauf für den Patienten bei.

2.3. 2,3-Dimercapto-1-propanol (DMP)

2.3.1. Eigenschaften

DMP ist eine klare, farblose, visköse, ölige Flüssigkeit mit einem für Mercaptane typischen stechenden, unangenehmen Geruch.

Es ist in Wasser schlecht oder überhaupt nicht und in pflanzlichen Ölen, Alkohol und organischen Lösungsmitteln gut löslich.

2.3.2. Wirkung

DMP formt mit verschiedenen Metallen sehr stabile Komplexe, solange ein Überschuß des freien Komplexbildners im Organismus vorhanden ist. In Abwesenheit von freiem DMP dissoziiert der Komplex wieder zum Chelatbildner und Metallion.

In Anwesenheit von DMP wird Methämoglobin sofort zu Hämoglobin reduziert. Da der Chelatbildner aber zu toxisch ist, kann man diesen Effekt nicht zur Therapie der Methämoglobinämie nutzen.

Wegen seiner schlechten Wasserlöslichkeit und Instabilität ist DMP in wässriger Lösung nicht anwendbar. Riker (1946) beschreibt in Tierversuchen eine stärkere therapeutische Wirkung von DMP in öli-ger Lösung.

Auf der Suche nach Gegenmitteln zur Behandlung der Vergiftung mit aliphatischen organischen Arsenverbindungen wurde das 2,3-Dimercapto-1-propanol entdeckt (Peters et al.1945).

Inzwischen ist die Wirksamkeit dieses Antidots auch bei Vergiftungen mit anderen Metallen, wie anorganischem Quecksilber, Antimon, Kadmium, Chrom, Kobalt, Gold und Nickel gezeigt worden. Bei einigen der aufgezählten Metalle sind allerdings auch andere Antidote bekannt.

Bei Eisen, Telur und Selen ist dieses Antidot kontraindiziert, da die gebildeten Komplexe giftiger als das Metall selbst sind und insbesondere die Nieren schädigen können (Cerwenka.1961).

2.3.3. Schicksal im Organismus

Gewöhnlich wird 2,3-Dimercapto-1-propanol in Erdnußöl gelöst und

muß tief intramuskulär appliziert werden. Es wird aber auch durch die Haut aufgenommen und kann nach percutaner Anwendung im Blut nachgewiesen werden (Chenoweth.1968).

30 bis 60 Minuten nach Injektion wird die maximale Blutkonzentration erreicht, die Verteilung erfolgt hauptsächlich im Intrazellularraum. In vivo wird DMP zu einer zyklischen S-S-Verbindung oxidiert. Die Halbwertszeit ist kurz. Die verabreichte Dosis wird innerhalb von 4 Stunden entweder durch metabolische Prozesse abgebaut oder die gebildeten Chelate werden über den Harn ausgeschieden.

2.3.4. Nebenwirkungen

DMP soll nur bei akuter, nicht aber bei chronischer Quecksilbervergiftung wirksam sein. Mit Methyl- und Phenylquecksilber bildet es neutrale, fettlösliche Komplexe, welche die Blut-Hirn-Schranke durchdringen und eine Enzephalopathie auslösen können (Berlin and Lewander.1965).

DMP hat eine sehr geringe Affinität zu den essentiellen Spurenelementen, mit Ausnahme von Kupfer.

DMP-Metallkomplexe dissoziieren leicht in saurem Milieu. Darum sollte der pH-Wert des Urins während der Therapie im alkalischen Bereich gehalten werden.

Bei der Therapie mit 2,3-Dimercapto-1-propanol zeigen sich verschiedene Nebenwirkungen.

Trotz tiefer i.m. Injektion kann es zu lokalen Schmerzen und Reizungen bis hin zum sterilen Abszess kommen.

Als systemische unerwünschte Wirkungen sind vor allem Blutdruckanstieg und Tachykardie zu nennen.

Kinder reagieren häufig mit Fieber.

Weiterhin können Übelkeit mit Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindel, Schwäche, Parästhesien, Schwitzen, Konjunktivitis, vermehrter Tränen- und Speichelfluß, Darmkoliken u.a.m. auftreten. Teilweise lassen sich diese Nebenwirkungen durch prophylaktische Gabe von Ephedrin-sulfat mildern (Moeschlin.1980).

DMP kann die Schilddrüsenfunktion beeinflussen (Current et al. 1960) und eine Verminderung der Wirksamkeit von Insulin bei Diabetikern verursachen (Prout et al.1960).

Nierenschäden sind bei der Therapie mit DMP beschrieben worden (Cerwenka and Cooper.1961). Deshalb sind regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion während der Behandlung angezeigt.

2.4. 2,3-Dimercapto-1-propansulfonat (DMPS)

2.4.1. Eigenschaften

DMPS als Na-Salz ist eine weiße, kristalline Substanz mit schwachem, charakteristischem Geruch. DMPS ist sehr gut in Wasser, aber auch in Methanol und Äthanol und begrenzt in Fetten löslich.

DMPS ist eine beständige Substanz (Petrunkin.1956) und weist eine geringere Toxizität als DMP auf. Die toxische Dosis ist etwa 20 mal höher als die therapeutische (Klimova.1958).

DMPS ist ein alpha-Dithiol mit 2 benachbarten SH-Gruppen und tritt in Form von 2 verschiedenen optischen Isomeren, (-) DMPS und (+) DMPS, sowie als Racemat auf.

Untersuchungen von Hsu et al. (1983) haben keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Isomeren bezüglich Resorption, Aktivität und Toxizität gefunden.

2.4.2. Wirkung

Das Pharmakon konkurriert mit SH-Gruppen enthaltenden Eiweißen um das Metall oder Metalloid und bildet schwach giftige Komplexe, welche über die Niere ausgeschieden werden. Es kann so zur Abspaltung des Metalls, Freisetzung der SH-Gruppen und Wiederherstellung der gestörten Funktionen kommen (Stocken and Thompson.1946 / Luganskij et al.1959).

Mitte der fünfziger Jahre wurde DMPS erstmals in England synthetisiert (Johary and Owen.1955) und kurz darauf in der Sowjetunion unter dem Namen Unithiol eingeführt (Petrunkin.1956). Seit 1979 ist es in Deutschland als Arzneimittel (Dimaval) ebenfalls erhältlich.

DMPS ist wirksam bei Vergiftungen mit Arsen (Aposhian et al.1984), Quecksilber (Battistone.1977), Gold (Gabard.1980), Silber

(Romanov.1967), Kupfer (Angelova and Stoytchev.1973), Kadmium (Jones et al.1978 / Aposhian.1982), Blei (Twarog and Cherian. 1984) und soll nach Aposhian (1982) auch bei Kobalt, Polonium und Chrom eine Schutzwirkung haben.

Dubinsky and Guida (1979) berichten zudem über eine erfolgreiche Anwendung des Unithiol bei Hepatolentikulärer Degeneration, Dermatitis, Schizophrenie, Alkohol-induzierten Psychosen, Epilepsie, Herzrhythmusstörungen, Digitalisintoxikation, Hypertonie, Arteriosklerose, Schädel-Hirn-Traumen, Sklerodermie und primär chronischer Polyarthrits.

2.4.3. Schicksal im Organismus

DMPS kann p.o., s.c., i.p., i.m., i.v. und als Aerosol (Ashbel. 1959) verabreicht werden.

Im Gastrointestinaltrakt erfolgt bei Ratten eine Resorption von 30 bis 40 % (Gabard.1978) und bei Hunden von 60 % (Wiedemann u.a. 1982). Die letzteren Untersucher fanden, daß etwa 70 % des DMPS im Plasma an Proteine gebunden sind. Die Halbwertszeit betrug nach i.v. und p.o. Gabe 43 Minuten und bei Ratten 19 Minuten (Gabard. 1978). 30 bis 45 Minuten nach Verabfolgung wurde im Plasma die maximale Blutkonzentration des Antidots gemessen.

Die Verteilung von DMPS erfolgt fast ausschließlich im Extrazellularraum, obwohl nicht auszuschließen ist, daß die Substanz unter bestimmten Bedingungen auch in die Erythrozyten eindringen kann (Wildenauer u.a.1982).

Die Oxidation der Thiole ist von pH-Wert, Temperatur und der Gegenwart von Katalysatoren wie Eisen oder Kupfer abhängig (Barron. 1947).

DMPS wird im Serum oxidiert und innerhalb von 5 bis 6 Stunden zu 70 bis 80 % mit dem Urin ausgeschieden (Gabard.1978).

2.4.4. Nebenwirkungen

Auch bei langandauernder Anwendung in therapeutischen Dosen (5 mg/kg Körpergewicht in 5 %iger Lösung) berichten mehrere Au-

toren übereinstimmend von keinen oder nur geringen Nebenwirkungen wie allergischen Reaktionen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel und Erregtheit. Bei höheren Dosen können sich an der Injektionsstelle Infiltrate bilden, die zu Geschwüren oder Nekrosen führen. Bei sehr hoher Dosierung oder eventuell zu schneller intravenöser Gabe können Tachykardie, Blutdruckabfall und Beeinflussung der Atemfunktion auftreten (Klimova.1958 / Sanotskii et.al.1967 / Dubinsky and Guida.1979).

Versuche mit Hunden haben gezeigt, daß die Behandlung mit DMPS über mehrere Monate keine Veränderung der Konzentrationen von Glukose, Harnsäure, Kreatinin, Eiweiß, Na, K, Ca, Mg, Fe sowie der Aktivität von Transaminasen, alkalischer Phosphatase und Cholinesterase im Serum bewirken. DMPS verursacht eine dosisabhängige Verminderung der Kupferkonzentration im Serum und in verschiedenen Organen (Szinciz et al.1983). Auch Golbs u.a. (1980) berichten über eine Senkung des Kupfergehaltes im Serum und der Leber bei wiederholter Anwendung von DMPS bei Ratten.

2.5. 2,3-Dimercaptobernsteinsäure (DMSA = Dimercaptosuccinic acid)

2.5.1. Eigenschaften

DMSA als di-Natriumsalz ist eine weiße, kristalline Substanz und hat 2 assymetrisch angeordnete Kohlenstoffatome.

Das Salz der 2,3-Dimercaptobernsteinsäure ist genau wie DMPS eine sehr stabile Substanz, besonders bei saurem pH und soll sich auch durch Gefrieren nicht ändern (Aposhian et al.1982).

DMSA ist etwa um das 2,5 fache weniger toxisch als DMPS (Aposhian et al.1981).

2.5.2. Wirkung

Erstmals wurde die 2,3-Dimercaptobernsteinsäure 1954 als Antimonkomplex von Friedheim et al. (1954) als Therapeutikum der Schistosomiasis eingesetzt.

Ein erster Bericht über die Wirksamkeit von DMSA bei Schwermetall-

vergiftungen liegt von Liang et al. (1957).

In der Sowjetunion wird seit 1965 mit dieser Substanz - Succimer - gearbeitet (Okonishnikova.1965).

In vielem ist die Wirkung von DMSA der von DMPS ähnlich.

DMSA ist ein wirksames Antidot bei Vergiftungen mit Arsen (Tadlock and Aposhian.1980), Blei (Graziano et al.1978) und Quecksilber (Friedheim and Corvi.1975).

Angaben von Ting et al. zufolge (nach Wang et al.1965) wirkt DMSA auch bei der Vergiftung mit Kadmium, Silber, Kupfer, Kobalt und Zink.

Bisher wurde keine Beeinflussung der Vergiftung mit Beryllium, Wismut, Strontium und Thallium gefunden.

Der DMSA-Technitium-Komplex wird zur Nierenscintigraphie verwendet (Bingham et al.1978).

2.5.3. Schicksal im Organismus

DMSA kann p.o., s.c., i.p., i.m. und i.v. verabreicht werden und wird nach peroraler Gabe rasch zu 100 % vom Gastrointestinaltrakt resorbiert (Planas-Bohne.1981).

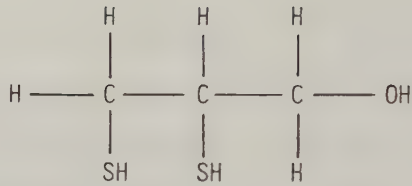
Höchste Serumkonzentrationen wurden 15 Minuten nach s.c. und 30 Minuten nach p.o. Verabreichung gefunden. Die Ausscheidung erfolgt zum großen Teil innerhalb von 2 Stunden mit dem Urin (Okonishnikova and Nirenburg.1974).

Weitergehende Erkenntnisse über die Verteilung im Organismus liegen derzeit nicht vor.

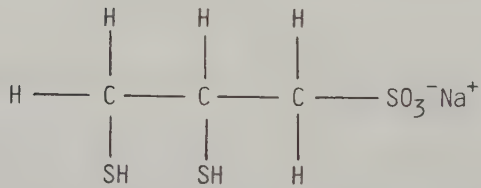
2.5.4. Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen sind selbst bei sehr hohen Dosen bisher nicht berichtet worden (Liang et al. 1980).

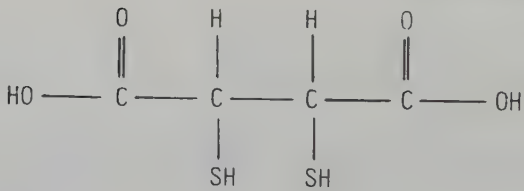
Abb. 1



2,3-Dimercapto-1-propanol (DMP)



Sodium-2,3-Dimercapto-1-propansulfonat (DMPS)



2,3-Dimercaptobernsteinsäure (DMSA)

3. Toxikologie verschiedener Metalle

3.1. Beryllium (Be)

3.1.1. Eigenschaften

Beryllium ist ein wasserlösliches, silberweißes, sehr leichtes, aber hartes Metall. Berylliumlegierungen sind u.a. sehr gute Wärmeleiter mit hoher Bruch- und Korrosionsfestigkeit.

Es besteht auf Grund gemeinsamer chemischer Eigenschaften eine gewisse Ähnlichkeit zu Aluminium.

3.1.2. Vorkommen

Beryllium kommt u.a. als Oxid, Sulfat, Hydroxid, Fluorid, Chlorid, Citrat, Phosphat und Zink-Beryllium-Silikat in der Natur vor.

Führende Hersteller sind Brasilien und die UdSSR.

Beryllium findet in zunehmendem Maß industrielle Verwendung, so daß in den vergangenen Jahren die Intoxikationsgefahr größer geworden ist.

Beryllium kommt in vielen Bereichen der Wirtschaft zur Anwendung : Kupfer-Be-Legierungen für Registrierinstrumente, Zink-Be-Legierungen für Leuchtstoff- und Röntgenröhren, Nickel-Be-Legierungen für Teile in der Luft- und Raumfahrt, im Apparatebau, in der Elektronik, als Neutronenquelle in Kernreaktoren, als Antioxidans in der Stahlherstellung und anderes mehr.

3.1.3. Schicksal im Organismus

Die Aufnahme von Beryllium erfolgt nur zu einem geringen Maß über den Gastrointestinaltrakt (Reeves.1965) und kaum über die Haut. Gesundheitliche Gefährdung entsteht hauptsächlich durch Inhalation von Feinstäuben oder Dämpfen wasserlöslicher Berylliumsalze. Die Ausscheidung erfolgt sehr langsam zu ca. 50 % über die Nieren. Noch 10 Jahre nach Beendigung der Exposition kann Beryllium im

Harn nachgewiesen werden.

Nach Resorption wird es vor allem im Knochen, aber auch in Leber, Milz, Lunge und Lymphknoten gespeichert.

3.1.4. Wirkungsmechanismus

Beryllium hemmt zahlreiche Enzyme; besonders die alkalische Phosphatase (Du Bois et al.1949) und die Amylase (Mc Geachin et al. 1962). Ferner stört es die DNA-Replikation (Chèvremont and Firket.1951). Es wurde gefunden, daß Be-Eiweißkomplexe als Antigene wirken und die zelluläre Immunabwehr beeinflussen (Krivanek and Reeves.1972).

Bei physiologischen pH-Werten (zwischen 5 und 8) neigt Beryllium zur Bildung unlöslicher Komplexe. Seine Toxizität hängt weitgehend von der Löslichkeit der jeweiligen Verbindung ab.

3.1.5. Symptome der Vergiftung

Nach Inhalation von Be-Dämpfen kann es mit einer Latenz von 1 bis 2 Tagen zu einer hochfieberhaften Reaktion mit Nasopharyngitis, Laryngitis und Konjunktivitis kommen. Dieses sog. Metaldampffieber wurde erstmals in Beryllium verarbeitenden Fabriken in Italien, Deutschland, den USA und der UdSSR beobachtet.

Nach mehrmaliger, in seltenen Fällen auch einmaliger, Exposition mit Dämpfen von Be-Salzen kann eine toxische Pneumonie entstehen. Die Symptome wie Atemnot, Husten und Fieber können erst Jahre später auftreten. Im Röntgenbild zeigt sich dann das Bild einer Miliartuberkulose. Diese Erkrankung kann sehr langsam bis zum Tode fortschreiten oder mit der Kavernisierung ganzer Lungenabschnitte ausheilen.

Die Berylliose (Lungenfibrose) ist eine sich langsam entwickelnde granulomatöse Reaktion der Lunge auf sowohl ständig in geringen Mengen als auch kurzzeitig massiv einwirkende Dämpfe oder Stäube von Kupfer-Be-Legierungen und Be-Oxid. Im Anschluß an eine toxi-

sche Pneumonie oder auch mit einer Latenz von vielen Jahren nach der Exposition zeigen sich Husten mit Auswurf, Dyspnoe, Tachykardie, Appetitlosigkeit, Schwäche und Gewichtsverlust. Bei diesem chronischen Geschehen findet sich röntgenologisch das Bild einer "Staublunge", ähnlich der Sarkoidose (eine differentialdiagnostisch bedeutende Erkrankung). Auf dem Boden nekrotischer Zentren in der Lunge können sich Sarkome entwickeln.

Die hohen Mortalitätsraten bei der Be-Pneumonie (17 %) und der Berylliose (bis zu 30 %) veranschaulichen die Problematik sowohl der akuten als auch der chronischen Reaktionen (Perry.1955). An der Haut kann man Dermatitisen, Geschwüre und Granulome (durch versprengte Metallsplitter) sehen.

Im Tierversuch wurde die kanzerogene Wirkung von Be-Silikat (Osteosarkome beim Kaninchen - Gardner and Heslington.1946) und von Be-Sulfat (Adenokarzinome der Lunge bei Ratten - Schepers et al.1957 / Reeves et al.1967) beobachtet.

Beim Menschen wird bislang über einen Zusammenhang zwischen Berylliose und Lungenkrebs diskutiert. Ein eindeutiger Beweis für die krebserzeugende Wirkung von Berylliumverbindungen konnte bis heute nicht erbracht werden.

3.1.6. Therapie

Krankheiten durch Beryllium und seine Verbindungen unterliegen der Berufskrankheitenverordnung (MAK für Be = $0,002 \text{ mg/m}^3$).

Zur Vorbeugung der oben beschriebenen akuten und chronischen Erkrankungen bzw. Vergiftungen sind regelmäßige arbeitsmedizinische Untersuchungen erforderlich. So können u.U. individuelle Gesundheitsrisiken oder Frühsymptome besser erkannt werden.

Bei der Berylliose haben sich zur Eindämmung der entzündlichen Erscheinungen Kortikosteroide bewährt.

Zur Behandlung der akuten Vergiftung sind verschiedene Chelatbildner erprobt worden; jedoch mit wenig Erfolg.

Es sollten besser Salizylsäurederivate wie z.B. Aurintricarbonsäure eingesetzt werden (Maeder.1955). Allerdings wird dabei das

Metall in eine unlösliche Form überführt und es kommt zur Anreicherung in Nieren und Milz (Schubert et al.1952 / Hardy and Teppe.1959).

Zur Behandlung von Beryllium-Granulomen wird chirurgisches Vorgehen empfohlen.

3.2. Kadmium (Cd)

3.2.1. Eigenschaften

Kadmium ist ein silberweißes, relativ weiches Schwermetall. Es ist sehr gut dehnbar, haftet ausgezeichnet an der Oberfläche anderer Metalle und ist außerordentlich korrosionsbeständig.

Kadmium weist viele chemische Ähnlichkeiten zu Zink auf.

Von den vielen anorganischen Kadmiumverbindungen sind z.B. Azetate, Chloride und Sulfate schnell in Wasser löslich; Oxide und Sulfide dagegen fast unlöslich.

Da sich Kadmium leicht mit einigen organischen Substanzen verbindet, bildet diese Fähigkeit die Grundlage zu verschiedenen analytischen Verfahren.

3.2.2. Vorkommen

Kadmium ist ein Nebenprodukt der Gewinnung von Zink und anderer Metalle.

Es findet auf Grund seiner physikalischen und chemischen Eigenschaften zunehmend Verwendung, so daß die Produktion erheblich angestiegen ist.

Etwa 50 bis 80 % davon werden für die galvanische Oberflächenveredelung von Metallen verwendet. In relativ großen Mengen wird Kadmium für die Produktion alkalischer Akkumulatoren (sog. Nickel-Kadmium-Batterien) benötigt. Weitere Beispiele sind Farbstoffe (für bestimmte Leuchtfarben), Fotoelemente und die Verwendung

von Kadmiumstäben als Neutronenbremse in Kernreaktoren.

Hauptgefahrenquellen sind somit in der Verhüttung von Zinkerzen, in der Herstellung von Akkumulatoren, bei Metallspritzverfahren sowie insbesondere beim Schweißen und Schneidbrennen verkadmierter Metalle zu sehen.

Von allgemeiner Wichtigkeit ist, daß Kadmium in nicht zu vernachlässigenden Konzentrationen in vielen Nahrungsmitteln, Luft, Wasser und Zigarettenrauch enthalten ist.

3.2.3. Schicksal im Organismus

Kadmiumoxid oder andere Verbindungen werden als Stäube und Rauch überwiegend inhallativ aufgenommen. Die Resorption ist dabei abhängig von der Teilchengröße und liegt zwischen 10 und 50 %.

Nach Ingestion werden etwa 6 % absorbiert (Rahola et al.1972). Über das Blut gelangt das Kadmium zur Leber und wird dort an das Metallothionein (einen Eiweißkomplex) gebunden. Es wird hauptsächlich in Leber, Niere, aber auch Pankreas und Schilddrüse abgelagert (Friberg.1961).

Die Halbwertszeit des Kadmium im Organismus ist lang (nahezu 20 Jahre).

Der Hauptanteil der Ausscheidung erfolgt über die Nieren, sehr viel weniger auch über Stuhl, Schweiß, Haare und Fingernägel.

Im Tierversuch ist die Plazenta bei niedrigen Kadmiumdosen undurchlässig, bei höheren Konzentrationen wird die Plazentaschranke durchbrochen (Friberg et al.1974).

3.2.4. Wirkungsmechanismus

Kadmium reagiert mit verschiedenen Proteinen von Blut und Geweben. Es kann sulfhydrylgruppenhaltige Fermente hemmen und die oxydative Phosphorylierung entkoppeln (Fletcher.1962).

3.2.5. Symptome der Vergiftung

Peroral aufgenommenes Kadmium kann eine schwere Gastroenterokolitis auslösen. Als tödliche Dosis beim Menschen werden 0,35 bis 8,9 g angegeben (Lauwerys. 1979).

Charakteristisch ist eine Latenzzeit bis zu 24 Stunden, die zwischen der Inhalation von Stäuben und Dämpfen und dem Auftreten erster Vergiftungszeichen verstreicht.

Beginnend mit Fieber und Bronchitis kann sich eine Bronchopneumonie und sogar ein toxisches Lungenödem entwickeln. Das toxische Lungenödem kann zum Erstickten führen. Bei Überlebenden bleibt häufig eine fibröse, obliterierende Bronchiolitis zurück.

Nach oft jahrzehntelanger Kadmiumexposition beobachtet man vielfältige Reaktionen, wobei die Hauptschäden an der Eintrittsstelle entstehen. Entzündliche Degeneration der Nasen-Rachen-Schleimhäute ("Kadmiumschnupfen"), Zerstörung der Riechepithelien (Anosmie) und gelber Saum der Zähne gehören dazu.

Oft bildet sich ein Lungenemphysem oder eine Proteinurie (niedermolekularer Eiweißkörper) als Zeichen der Nierenschädigung aus. Man findet auch osteoporotische Knochenveränderungen (Larson and Piscator.1971).

Im Tierversuch werden Leberfunktionsstörungen, Anämien (Friberg et al.1974) und Hypertension beschrieben (Schroeder.1964).

Vielfältige Untersuchungen zur Kanzerogenität sowie teratogenen Effekten des Kadmium wurden an Tieren vorgenommen. Ähnliche Auswirkungen auf den Menschen werden teilweise angenommen und diskutiert, sind aber bis jetzt noch nicht bewiesen.

3.2.6. Therapie

Erkrankungen durch Kadmium und seine Verbindungen unterliegen der Berufskrankheitenverordnung (MAK für Kadmiumoxid (Rauch) = $0,1 \text{ mg/m}^3$).

Zur Vorbeugung solcher Schäden sind arbeitshygienische Maßnahmen und Schutzvorrichtungen, wie das Tragen von Feinstaubmasken, er-

forderlich.

Regelmäßige ärztliche Untersuchungen bei Kadmium-exponierten Arbeitern und Überprüfung bestimmter Laborparameter sind durchzuführen.

Zur Verringerung der peroralen Kadmiumaufnahme ist das Verkadmieren von Trink- und Speisebehältern seit über 35 Jahren verboten. Das toxische Lungenödem nach akuter Vergiftung wird mit Kortikosteroiden, Sauerstoffzufuhr und vorbeugender Gabe von Antibiotika behandelt.

Die chronische Vergiftung ist kaum einer kausalen Therapie zugänglich.

Die Anwendung von Chelatbildnern ist immer noch umstritten, da zwar einerseits gewisse Erfolge, andererseits aber eine Nierenschädigung (Friberg et al.1974) unter der Therapie beobachtet wurde.

3.3. Kupfer (Cu)

3.3.1. Eigenschaften

Kupfer ist in kristalliner Form ein rotgolden-farbiges Schwermetall. Es ist sehr gut dehnbar und verformbar und zeichnet sich durch gute Leitfähigkeit für Wärme und Elektrizität aus.

3.3.2. Vorkommen

Hauptsächlich kommt Kupfererz als Rotkupfer, Kupferspat und Lasurstein, aber auch als reines Metall, vor.

Kupfererze können andere Metalle, wie beispielsweise Zink, Molybden oder Kadmium enthalten. Durch Schmelzen, Auswaschen oder Elektrolyse wird reines Kupfer gewonnen.

Von besonderem Interesse sind Kupfersulfate und -acetate.

In vielen Nahrungsmitteln, besonders in Austern, sind geringe Men-

gen Kupfer enthalten.

Etwa die Hälfte der Kupferproduktion wird für elektrische Geräte verwendet. Kupfer ist auch Bestandteil verschiedener Legierungen; oft zusammen mit Silber, Cadmium, Zinn oder Zink und findet außerdem häufig im Installateur- und Heizungsbau Anwendung.

Kupfersalze werden als Pestizide angewendet.

Kupfervitriol wird äußerlich als Desinfektionsmittel oder auch als Ätzmittel (beim Trachom) und innerlich in Lösung als Emetikum angewendet.

Zweiwertiges Kupfer wird in alkalischer Lösung reduziert und dient als Nachweis und zur Bestimmung von Zucker (z.B. Trommer Probe , Fehling' Lösung).

3.3.3. Schicksal im Organismus

Die Absorption von peroral aufgenommenen Kupfer erfolgt zu einem großen Teil schon im Magen, wobei normalerweise für den Kupferhaushalt im Körper eine Eigenregulation besteht (Owen.1964). Über andere Aufnahmewege, wie z.B. durch Inhalation, liegen keine Beobachtungen vor.

An Albumin gebunden gelangt das Kupfer zur Leber. Abgelagert wird es hauptsächlich in Leber, Niere, Gehirn, Herz und Muskeln (Owen. 1965 / Sumino et al.1975). Gebunden an Ceruloplasmin wird Kupfer von der Leber weitertransportiert.

Die Ausscheidung erfolgt zum größten Teil mit der Galle (Owen. 1965), viel geringer über den Stuhl (Tauxe et al.1966) und nur zu sehr geringen Teilen über Schweiß (Hohnadel et al.1973) und Urin (Tauxe et al.1966).

3.3.4. Wirkungsmechanismus

Kupfer ist ein essentielles Element für den menschlichen Organismus.

Es ist Bestandteil verschiedener Enzyme (z.B. Oxidasen), die am

Sauerstofftransport beteiligt sind und wird in der prostetischen Gruppe des Warburg'schen Atmungsvermentes gefunden.

Kupfer ist als Spurenelement bei der Erythropoese beteiligt.

In den menschlichen Erythrozyten befindet sich ein Eiweißkörper (kupferhaltiges Hämokuprein), der wahrscheinlich die Histaminaktivität beeinflusst.

Der tägliche Bedarf beträgt 1,5 bis 2 mg (Hawkins.1964).

Der Kupferserumgehalt nimmt bei bestimmten Erkrankungen wie Eisenmangelanämien, Tumoren, Infektionen und während der Schwangerschaft aus nicht genau bekannten Gründen zu.

3.3.5. Symptome der Vergiftung

Nach Inhalation von kupferhaltigem Staub kann es, ähnlich wie bei Zink, Beryllium, Kadmium u.a., zum sog. Metaldampffieber kommen (Gleason.1968). Dagegen werden chronische Lungenschäden nicht beschrieben.

Durch dauernde Einwirkung von Kupferstäuben kann es zur Grünfärbung von Haut, Haaren, Zahnhälsen und Zähnen kommen.

Verschluckte Kupfermünzen lösen sich kaum auf und sind daher praktisch ungiftig.

Die Verabreichung oder Einnahme in suizidaler Absicht von größeren Mengen Kupfervitriol führt zur akuten Vergiftung. Etwa 10 g gelten als tödliche Dosis.

Die Intoxikation führt unter häufigem Erbrechen bald zu wäßrig-blutigen Durchfällen und Tenesmen. Bei heftigem Verlauf kann innerhalb weniger Stunden unter allmählicher Gefäßblähung sowie zunehmender Herzschwäche der Tod bei vollem Bewußtsein eintreten.

Bei subakutem Verlauf beobachtet man Hämolyse mit Hämoglobinurie, hämolytischem Ikterus und schwerer Anämie.

Die Wilson'sche Krankheit (hepatolentikuläre Degeneration) führt über einen Fehler im Metabolismus zu einer unzureichenden Ausscheidung des Kupfers über die Galle und damit zu extremer Anreicherung in der Leber.

3.3.6. Therapie

Als Mittel gegen Verätzungen im oberen Gastrointestinaltrakt verwendet man im häuslichen Bereich Milch, Eiereiweiß und Schleimsuppen.

Ärztliche Erstmaßnahmen umfassen Magenspülung, Gabe von Kohle und Magnesiummischung.

Verabreichung von 1 %iger Ferrocyankali-Lösung soll durch Überführung in das schwerlösliche Ferrocyankupfer eine weitere Resorption verhindern und intravenöse Zufuhr von Natriumthiosulfat eine verstärkte Ausscheidung des resorbierten Kupfers bewirken.

Penicillamin, DMP, DMPS und DMSA können mit Kupferionen Chelate bilden.

Gute Wirksamkeit zeigt das D-Penicillamin, so daß dieser Chelatbildner häufig zur Behandlung der Kupferspeicherkrankheit eingesetzt wird (Lange.1967).

3.4. Silber (Ag)

3.4.1. Eigenschaften

Silber ist ein glänzend weißes, sehr polierfähiges Edelmetall. Es ist weicher als Kupfer, härter als Gold und sehr dehnbar. Von allen Metallen leitet es Wärme und Elektrizität am besten.

Durch Legierung mit Kupfer, Zink oder Kadmium wird Silber härter, dichter bzw. geschmeidiger.

3.4.2. Vorkommen

Die wichtigsten Silberproduzenten sind Canada, Peru, die UdSSR, die USA und Mexiko.

Silber wird durch Zyanidlaugerei, Zinkreduktion oder elektrolytische Prozesse gewonnen.

Wichtige Verbindungen sind Silbernitrate, -laktate, -azetate und -halogenide.

Außer für Schmucksachen, Tafelgerät und Münzen wird Silber beim photographischen Prozess, bei der Herstellung von Spiegeln und chirurgischen Instrumenten und in der Elektrotechnik (Kontakte) verwendet.

Im medizinischen Bereich macht man sich die keimtötenden, adstringierenden und desinfizierenden Eigenschaften des Silbers zu Nutze. Dies geschieht z.B. bei der Behandlung von Geschwüren im Magen-Darm-Trakt, bei der Behandlung von Brandwunden (Silberfolie), beim Ätzen überschießender Wundgranulation (Argentum nitricum / Höllensteinstift), als Gonnohlenorrhoe-Prophylaxe nach Credé bei Neugeborenen (2 %ige Silbernitratlösung) und auch durch Anwendung bei der Herstellung von Zahnprothesen.

3.4.3. Schicksal im Organismus

Silber kann nach Inhalation und Ingestion in den Organismus aufgenommen werden (Phalen and Morrow.1973 / Furchner et al.1968). Diese Untersucher fanden Silberablagerungen in Leber und Milz, in geringer Konzentration auch in Lunge, Gehirn und Muskel. Furchner et al. (1968) haben außerdem festgestellt, daß Silber, unabhängig vom Aufnahmeweg, zu 90 % mit dem Stuhl ausgeschieden wird.

3.4.4. Wirkungsmechanismus

Jensen et al. (1974) beobachteten bei Tieren, daß eine Anreicherung der Nahrung mit Selen, Kupfer und Vitamin E-haltiger Substanz die Giftigkeit von Silber senkt. Weiterhin wird berichtet, daß Silberazetat die Toxizität von Selen vermindern kann (Diplock et al.1967).

3.4.5. Symptome der Vergiftung

Tödliche Vergiftungen sind bei der intravenösen Gabe von kolloidal gelöstem Silber (Kollargol) bei der heute obsoleten Verwendung zur Pyelographie aufgetreten.

Bei Silberarbeitern können feine Körnchen in die Haut eindringen und diese grau-blau färben. Diese Ablagerung von Silbersulfid im Corium besitzt, abgesehen von kosmetischen Aspekten, keine pathologische Bedeutung. Auch bei längerer innerlicher Anwendung kommt es zur Argyrie (Argyrose) der inneren Organe und zum Silbersaum am Zahnfleisch (Koelsch.1961).

Am Auge kann eine Pigmentierung der Lederhaut und bei lokaler Anwendung eine Färbung der Hornhaut auftreten. Höherprozentige Silbernitratlösungen können schwere Verätzungen am Auge, bis zur Erblindung, hervorrufen.

4.4.6. Therapie

Bei Verschlucken von Höllestein muß durch Magenspülung eine weitere Auflösung des Stiftes verhindert werden. Außerdem sollte man Kohle und Abführmittel (Rizinusöl) geben.

Bei Augenverletzungen sind gründliche Spülungen durchzuführen. Chelattherapie soll unwirksam sein (Lehnert.1973).

Der MAK-Wert für Silber beträgt 0,01 mg/m³ .

3.5. Strontium (Sr)

3.5.1. Eigenschaften

Strontium ist ein silberweißes, weiches Erdalkalimetall, das sich ähnlich wie Kalzium verhalten kann.

Strontium wird an der Luft oxidiert; fein verteilt entzündet es sich mitunter selbst. In Wasser wird es stürmisch unter Entwick-

lung von Wasserstoff in Strontiumhydroxid überführt.

Die Salze sind wenig giftig. Die Oxide und Hydroxide sind ätzend und können zu lokalen Schäden führen.

3.5.2. Vorkommen

Strontiumhydroxid wird in der Zuckerindustrie zur Ausfällung des unlöslichen Strontiumsaccharates aus der Melasse verwendet. Eine wichtige Grundverbindung für Leuchtstoffe ist Strontiumsulfid; Strontiumsalze werden zur Herstellung von rotem bengalischen Feuer verwendet.

Strontiumsulfid ist auch ein Enthaarungsmittel in Pastenform. Durch Spaltung von Urankernen entsteht das Isotop Strontium⁹⁰, ein Beta-Strahler, welches für Bestrahlungen, als Isotopenindikator und für Kernbatterien verwendet wird.

Strontium⁹⁰ kommt in größeren Mengen im "fall out" nach dem Zünden von Atombomben vor.

Es wird nach Aufnahme in den Organismus vermehrt im Knochen abgelagert und kann dort zu Schäden führen.

3.5.3. Schicksal im Organismus

Durch Inhalation, Ingestion kontaminierter Nahrung und vor allem Trinkwasser kann Strontium in den Organismus aufgenommen werden. Es lagert sich wegen seiner Ähnlichkeit zu Kalzium, in Abhängigkeit vom Alter, zu zwischen 30 und 70 % im Knochen ab. In anderen Organen wie Leber und Nieren werden nur sehr geringe Mengen gespeichert (Catsch.1962).

3.5.4. Wirkungsmechanismus

Die Toxizität von Strontium⁹⁰ und anderen Isotopen wird größtenteils durch die von ihnen emittierte ionisierende Strahlung und

nicht durch die chemischen Eigenschaften bedingt.

In der Regel ist der Ort der Strahlenschädigung mit der Lokalisation des Radionuklids identisch.

3.5.5. Symptome der Vergiftung

Gelangt Strontiumoxid ans Auge, kann es zu schweren Verätzungen kommen.

Bei der überlebenden Bevölkerung nach " fall out " wurde mit einer Latenz von 6 bis 8 Jahren eine starke Zunahme an Leukämien beobachtet (Editorial.1960).

Knochenschäden und Sarkome können durch Ablagerung des Strontium entstehen (Editorial.1957).

3.5.6. Therapie

Bei Augenverletzungen haben sich Zuckerlösungen, die sich mit den Erdalkalihydroxiden zu Saccharaten verbinden, bewährt.

Für medizinisches Personal und Personen, die im Bereich von Kernreaktoren arbeiten, sind erforderliche Maßnahmen im Rahmen der Strahlenschutzverordnung und der Röntgenverordnung durchzuführen, um eine Inkorporation oder Exposition zu verhindern.

Ziel therapeutischer Maßnahmen nach Vergiftungen mit Strontium ist es, eine weitere Resorption zu verhindern und die Dekorporierung zu steigern.

Wird die Konzentration des Radionuklids durch isotopische Verdünnung mit dem stabilen Isotop des gleichen Elements erhöht, kann u.U. eine verminderte Ablagerung des Radiometalls erreicht werden. So haben Catsch und Melchinger (1959) bei gleichzeitiger Gabe relativ hoher Dosen von Strontiumchlorid eine verminderte Ablagerung von Strontium im Skelett beobachtet.

Volf (1963) gelang es, durch sofortige Gabe von Bariumsulfat nach oraler Strontiumvergiftung, die fäkale Ausscheidung von Strontium um das 2 bis 3-fache zu steigern.

Der therapeutische Nutzen von Chelatbildnern ist bei Strontiumvergiftungen äußerst beschränkt, da die bisher bekannten Strontiumchelate niedrigere Stabilitäten als die entsprechenden Kalziumchelate aufweisen.

Durch dekontaminierende Maßnahmen wird nur das freie Nuklid erfaßt. Nach Ablagerung im Knochen oder anderen Organen kann Strontium⁹⁰ in nur ungenügendem Maß mobilisiert werden.

3.6. Thallium (Tl)

3.6.1. Eigenschaften

Thallium ist in kristalliner Form ein blau-weißliches Metall und steht chemisch dem Blei nahe. Die Symptome der Vergiftung sind denen bei der Vergiftung mit Arsen, Blei und Quecksilber ähnlich (Muller.1961 / Prick et al.1955).

Thallium ist hoch reaktiv und leicht in Säuren löslich. Thalliumverbindungen sind meist farb-, geruch- und geschmacklos, was die Gefahr einer unbemerkten Vergiftung erhöht.

3.6.2. Vorkommen

Thallium wird in den USA und Brasilien abgebaut.

Gewerbliche Gefahrenquellen finden sich vor allem bei der Gewinnung von Thallium aus Schwermetallerzen (z.B. Schmelzen von Zink oder Blei), bei der Herstellung von Legierungen, Halbleitern, photoelektrischen Zellen, Farben, Farbstoffen und Feuerwerkskörpern, in der Glasindustrie (optische Gläser, Edelsteinimitate) sowie bei der Herstellung und Verwendung von Thalliumsalz (Sulfat oder Azetat) als Insektizid und Rodentizid (Zello-Körner bzw. -Paste). Akzidentelle Vergiftungen von Kindern oder auch in suicidalen und krimineller Absicht sind nicht selten.

Bis etwa 1940 wurde Thalliumazetat als Enthaarungsmittel verwendet.

3.6.3. Schicksal im Organismus

Thallium wird sehr schnell und zu einem hohen Prozentsatz über den Gastrointestinaltrakt, den Respiratiostrakt und über die Haut aufgenommen. Im Tierexperiment wurde bei verschiedenen Aufnahmewegen (oral, intratracheal, s.c., i.p., i.m., i.v.) eine nahezu gleiche Resorptionsquote festgestellt (Lie et al.1960).

Es folgte eine schnelle Verteilung im Organismus.

Eine Anreicherung von Thallium wird in vielen Organen, wie Muskel, Knochen, Lymphknoten, Herz, Leber und Milz, gefunden. Lie et al. (1960) beobachteten die höchste Konzentration in Niere und Speicheldrüse.

Über lange Zeit wird Thallium in der Haut und ihren Anhangsgebilden gespeichert, so daß der Nachweis in den Haaren noch nach Monaten möglich ist (Trenkwalder u.a.1984).

Thallium kann die Plazentaschranke passieren (Heyroth.1947 / Petersohn.1960).

Die Ausscheidung erfolgt langsam zu etwa gleichen Teilen mit Harn und Fäzes. Thallium ist darin noch viele Monate nach Exposition nachweisbar (Arnold et al.1964).

Thallium wird auch zu einem geringen Teil über die Haut und durch die Muttermilch eliminiert.

3.6.4. Wirkungsmechanismus

Thallium und seine Verbindungen sind starke Zellgifte. Man diskutiert u.a. die Blockade enzymatischer Vorgänge wie die Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung (Melnick et al.1976), die Störung der Proteinsynthese (Hultin and Näslund.1974) und die Hemmung bestimmter Enzyme wie z.B. alkalischer Phosphatase und Succinatdehydrogenase (Truhaut.1959).

Es bestehen bestimmte Gemeinsamkeiten mit Kalium. Der aktive Transportmechanismus für Kalium befördert auch Thallium (Gehring and Hammond.1964). Die Untersucher fanden außerdem (1967), daß Kaliuminfusionen die Clearance von Thallium und seine Mobilisation aus den Geweben erhöhen.

3.6.5. Symptome der Vergiftung

Als tödliche Dosis gilt die Aufnahme von etwa 1 g Thalliumsulfat. Der Verlauf der akuten Vergiftung ist charakteristisch.

Einige Stunden nach Ingestion treten als erste Zeichen Übelkeit und Erbrechen auf. Nach einem freien Intervall von 2 bis 3 Tagen beginnt mit einer Obstipationsphase eine generalisierte Gastroenteritis mit Brechdurchfall und Krämpfen.

Während der folgenden 2 bis 10 Tage entwickelt sich eine toxische (gemischte) Polyneuropathie. Anfänglichen Parästhesien folgt bald eine Hyperästhesie mit äußerster Schmerzhaftigkeit der Fuß- und Wangengegend sowie der Gelenke. Später als die sensiblen Störungen stellen sich motorische Lähmungen und Verlust der Sehnenreflexe ein.

Weiterhin entwickeln sich psychische Störungen, wie Benommenheit, Delirien, Abnahme der geistigen Fähigkeiten bis zur Demenz, irreversibles Korsakow-Syndrom, Optikusneuritis und -degeneration, Ptosis sowie Blutdrucksteigerung und Tachykardie.

2 bis 3 Wochen nach der Intoxikation folgt der Haarausfall, bei dem typischerweise Achsel-, Schambehaarung und der mediale Anteil der Augenbrauen stehenbleiben.

An der Haut kann es zu trophischen Störungen und Pyodermien und an den Nägeln zur Entwicklung von weißen Querstreifen (Mees'sche Bänder) kommen, sowie zu Stomatitis und Bildung des Thalliumsulfidsaumes (schwarz) am Zahnfleisch.

Die chronische Form ist durch Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, anazide Gastritis, Stomatitis, Haarausfall, Schlaflosigkeit, Sehstörungen sowie Schwäche und Schmerzen in den Beinen gekennzeichnet.

Proteinurie, Leuko- und Erythrozyturie sowie eingeschränkte Konzentrationsfähigkeit können Zeichen einer Nierenbeteiligung sein.

3.6.6. Therapie

Erkrankungen durch Thallium und seine Verbindungen unterliegen der

Berufskrankheitenverordnung ($MAK = 0,1 \text{ mg/m}^3$).

Um möglichst einer versehentlichen Vergiftung vorzubeugen, hat man Rattengiftkörner mit einer roten und die Paste mit einer blauen Warnfarbe versehen.

In der Thalliumgewinnenden und -verarbeitenden Industrie muß auf strikte Einhaltung von Sicherheitsmaßnahmen und auf Hygiene am Arbeitsplatz geachtet werden, um sowohl Inhalation von Stäuben und Dämpfen, sowie Ingestion über verunreinigte Hände und Nahrungsmittel als auch Aufnahme über Hautkontakt zu vermeiden.

Bei erfolgter peroraler Vergiftung muß unbedingt eine weitere Resorption verhindert werden. So provoziert man Erbrechen, führt Magenspülungen mit Aktivkohleaufschwemmung und gründliche Darmreinigung mit Natriumsulfat durch.

Bei Vergiftungen durch größere Thalliummengen ist eine forcierte Diurese einzuleiten und oft auch eine Hämodialyse erforderlich (Piazzolo u.a.1971).

Durch kolloidales Eisen(III)-hexacyanoferrat(II) = Berliner Blau (Antidotum Thallii - Heyl) kann Thallium gebunden und dekorporiert werden (Stevens et al.1974 / Trenkwalder u.a.1984).

Auch Na-diaethyldithiocarbamat (Dithiocarb) soll wirksam sein (Sunderman.1967), führt jedoch zur Anreicherung von Thallium im Gehirn (Kamerbeek et al.1971).

DMP soll nach Hennig (1960) wirkungslos sein.

3.7. Wismut (Bi)

3.7.1. Eigenschaften

Wismut ist ein weißes, kristallines Metalloid und steht, was seine chemischen Eigenschaften anbelangt, dem Antimon und Arsen nahe. Die Symptome der Vergiftung sind denen der Quecksilbervergiftung vergleichbar.

Wismut hat die geringste thermische Leitfähigkeit aller Metalle. Seine absorbierenden, adstringierenden, antiseptischen und bakteriostatischen Eigenschaften macht man sich in der chemischen, kosmetischen und pharmazeutischen Industrie zu Nutze.

3.7.2. Vorkommen

Wismut kommt in natürlicher Form und als Mineral vor, gewöhnlich in Verbindung mit Sulfiderzen von Blei und Kupfer sowie Zinndioxid.

Natürliche Vorkommen befinden sich in Japan, Bolivien, Peru und Mexiko.

Von technologischem und toxikologischen Interesse sind besonders Oxide, Sulfide, Oxichloride, Salze anorganischer Oxosäuren (Carbonate, Nitrate, Sulfate), organische Säuren (Salicylate), deren basische Formen sowie Verbindungen mit Jod und Bromphenyl (Bismutum oxyjodogallicum, Bismutum tribromphenylicum).

Die Produktion von metallischem Wismut ist eng mit der Bearbeitung von Blei und Kupfer verbunden.

Beispiele für die vielfältige Verwendung von Wismut sind der Einsatz als Katalysatoren, für Legierungen, in Elektronik und Thermoelektrik, als Antacidum (basisches Wismutnitrat oder Wismutphosphat / Bismugel), als Antidiarrhoicum (basisches Wismutgalat), als Chemotherapeutikum bei Lues (heute obsolet und durch Penicillin ersetzt), zur äußeren Anwendung bei der Wundbehandlung (Dermatol) und in der kosmetischen Industrie.

Früher wurde Wismut auch als Kontrastmittel (heute Barium) verwendet. (NAS.1970).

3.7.3. Schicksal im Organismus

Wismutverbindungen können vom menschlichen Organismus, in Abhängigkeit von ihrer Löslichkeit, sowohl über den Respirationstrakt als auch den Gastrointestinaltrakt aufgenommen werden. Über die Resorption durch die Haut bei wismuthaltigen Kosmetika liegen keine genaueren Angaben vor.

Wismut wird bei peroraler Aufnahme zum größten Teil nicht resorbiert.

90 % erscheinen im Stuhl und nur 10 % im Harn (ICRP.1975).

Das Metalloid lagert sich in parenchymatösen Organen wie Leber,

Milz und Niere sowie im Knochen ab.

Höchste Konzentrationen finden sich in Leber und Niere. Intrazelluläres Wismut soll in den Nieren sogar mehrere Jahre gespeichert werden können.

Leonard and Love (1928) haben bei Versuchen mit Katzen und Kaninchen gefunden, daß Wismut über die Plazenta in den Fetus aufgenommen wird.

3.7.4. Symptome der Vergiftung

Bei peroraler Einnahme von Wismut dürfte es mangels genügender Resorption selten zu akuten Vergiftungszeichen kommen.

Bei langandauernder Anwendung von basischem Wismutnitrat können u.U. solche Symptome auftreten, da durch in der Nahrung befindliche Polycarbonsäuren größere Mengen von Wismut in Lösung gehen können.

Bei reichlicher Applikation von basischem Wismutgallat auf große Wundflächen kann es durch Resorption zur Vergiftung kommen.

Erste Anzeichen können Kopfschmerzen und vermehrter Speichelfluß mit mehr oder weniger stark ausgeprägter Stomatitis sein.

Bei chronischer Exposition bildet Wismutsulfid einen grau-schwarzen Saum und die Zähne werden locker.

Man kann auch Kolitiden mit Koliken und blutigen Durchfällen beobachten.

Zwei Organe, nämlich Leber und Niere, sind bei chronischen Vergiftungen besonders betroffen.

Einige Vergiftungssymptome, wie Gelbsucht, Fettleber und Nekrose, wurden von Karelitz and Freedman (1951) beobachtet und sprechen dafür, daß lösliche Wismutverbindungen für den Menschen hepatotoxisch sind.

Nierenschädigung mit Nephritis und Albuminurie ist möglich und kann bis zum Nierenversagen mit Degeneration und Nekrosen der Nierentubuli führen (Boyette.1946).

Bei mit Wismutsubgallat behandelten Patienten können auch reversible ZNS-Schäden, wie Verwirrung, Zittern, Krämpfe und Gangunsicherheit

cherheit, auftreten.

An der Haut kommen Pigmentierungen (auch an der Schleimhaut von Colon und Vagina), Exantheme, eitrige Pusteln und schwere Dermatitis vor.

In der Anfangszeit der Luesbehandlung mit Wismutverbindungen sind Fälle mit schweren, sogar tödlichen Vergiftungen aufgetreten.

3.7.5. Therapie

Die frühzeitige Anwendung von DMP soll nach Arena (1974) wirksam sein.

Bei Nierenbeteiligung ist auf Flüssigkeitsbilanzierung zu achten und eventuell Elektrolytsubstitution durchzuführen (Karelitz and Freedman.1951).

4. Eigene Untersuchungen

4.1. Versuchstiere

Weiß männliche NMRI - Mäuse der Fa. Charles - Riva Wiga (Sulzfeld) wurden verwendet. Ihr Gewicht betrug zwischen 19 und 20 Gramm.

Die Tiere wurden in Drahtkäfigen in einem klimatisierten Raum bei 21 bis 23 Grad Celsius gehalten.

Die Hell-Dunkel-Zeit wurde mit jeweils 12 Stunden konstant während der gesamten Versuchsreihe beibehalten.

Die Tiere erhielten Altromin® Standard Trockenfutter der Firma Altromin (Lage/Lippe) und Leitungswasser ad libitum.

4.2. Reagentien

Berylliumchlorid (BeCl_2), Kadmiumchlorid ($\text{CdCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$), Kupfer(II)-chlorid ($\text{CuCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$), Silberchlorid (AgCl), Thallium(I)-sulfat (Tl_2SO_4), Strontiumchlorid-6-hydrat ($\text{SrCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$) und Wismut(III)-chlorid (BiCl_3), alle von p.A. Reinheitsgrad, wurden von der Fa. Merck (Darmstadt) bezogen.

Berylliumchlorid und Thallium(I)-sulfat wurden in destilliertem Wasser und Kadmiumchlorid, Kupfer(II)-chlorid sowie Strontiumchlorid in 0,9 %iger Natriumchloridlösung gelöst.

Silberchlorid wurde in einer Lösung von Natriumthiosulfat (75 mmol/l) gelöst. Die Dosis von Natriumthiosulfat entsprach 1 mmol/kg.

Wismut(III)-chlorid wurde in Anlehnung an Serefis (1934) in rauchender Salzsäure, 5 molarer Zitronensäure, Glycerin, Natronlauge und destilliertem Wasser gelöst.

2,3-Dimercapro-1-propanol (DMP ; 98 % rein) und 2,3-Dimercapto-bernsteinsäure (DMSA ; 95 % rein) wurden von der Fa. Sigma - Chemie (Taufkirchen) bezogen.

2,3-Dimercapto-1-propansulfonat (DMPS ; 95 % rein) wurde von der Fa. Heyl (Berlin) überlassen.

DMP wurde in Erdnussöl DAB 6 gelöst.

DMPS und DMSA wurden in 0,9 %iger Natriumchloridlösung gelöst.

Alle anderen Substanzen waren kommerzielle p.A. oder Produkte höchster Reinheit die erhältlich waren.

4.3. Versuchsanordnung

Nach einer 3-tägigen Eingewöhnungszeit wurden die Mäuse gewogen. Tiere, die zwischen 19 und 20 Gramm schwer waren, wurden randomisiert den Gruppen zugeteilt.

Zunächst wurde die Dosis-Letalitäts-Beziehung für die Metalle und die Antidote allein bestimmt. Für DMSA waren die Daten bereits bekannt (Szinicz et al.1981).

10 Tiere je Dosis wurden verwendet.

Die Metalle wurden s.c. und die Chelatbildner i.p. injiziert.

Die therapeutische Wirksamkeit wurde geprüft, indem die Tiere verschiedene Dosen der Metalle s.c. und eine "therapeutische Dosis" von je einem Dithiol i.p. unmittelbar danach (1/2 bis 1 Minute) erhielten.

Äquimolare Dosen der Dithiole wurden verwendet (0,7 mmol/kg).

Die "therapeutische Dosis" wurde durch das Dithiol mit der höchsten Toxizität, nämlich DMP, bestimmt. Als höchste noch nicht toxische Dosis wurde dabei die untere Vertrauensgrenze des Vertrauensbereiches (95 % Wahrscheinlichkeit) der LD 5 minus 10 % angenommen.

Die Beobachtungszeit war 8 Tage. Die Tiere wurden einmal täglich jeweils zur gleichen Zeit kontrolliert.

4.4. Statistische Auswertung

Die Berechnung der Dosis-Wirkungs-Beziehungen erfolgte nach Litchfield und Wilcoxon (1949).

Bei diesem halbgraphischen Verfahren wird zunächst die Anpassung der beobachteten Daten (Letalität), nach dem Eintragen in ein

Wahrscheinlichkeitsnetz, an die Gaus'sche Normalverteilung (die hier linear erscheint) mittels Chi-Quadrat-Test geprüft.

Aus der Geraden werden die LD 50, die Steilheit und andere Werte geschätzt und an Hand von Nomogrammen berechnet.

Die Schätzung der Daten ist mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % möglich.

Die Methode erlaubt auch den Vergleich zweier Dosis-Wirkungs-Kurven und damit den Vergleich der Wirksamkeit von Arzneimitteln.

4.5. Ergebnisse

4.5.1. Wirkung der Dithiole

Die LD 50 von DMP war 137,5 (129,9 - 145,6) mg/kg i.p..

Unter 125 mg/kg starb kein Tier (Tab. 1).

Tiere die nicht überlebt haben starben während der ersten 3 Stunden nach der Injektion.

Die LD 50 von DMPS war 1495 (1410 - 1585) mg/kg i.p..

Unter 1300 mg/kg starb kein Tier (Tab. 2).

Tiere die nicht überlebt haben starben während der ersten 3 Stunden nach der Injektion.

Die LD 50 von DMSA war bereits vorher bestimmt. Bei Szinicz et al. (1981) wurde sie mit 3200 (2990 - 3424) mg/kg i.p. als Thiobernsteinsäure angegeben.

4.5.2. Berylliumchlorid

Wirkung von Berylliumchlorid:

Die LD 50 war 277 (259 - 296) mg/kg s.c..

Bis zu einer Dosis von 180 mg/kg starb kein Tier (Tab. 3, 17).

Die Tiere starben zwischen dem 3. und 6. Tag nach Injektion.

Wirkung der Dithiole auf die Toxizität von Berylliumchlorid:

Die Toxizität von Berylliumchlorid wurde durch die Behandlung mit Dithiolen nicht vermindert sondern eher verstärkt.

Bei Tieren die mit DMP behandelt wurden war die LD 50 mit 205 (190 - 221) mg/kg, Wirkungsfaktor = 0,74 (0,64 - 0,85) statistisch signifikant geringer als die bei Tieren die nur Berylliumchlorid erhalten hatten .

Bei Tieren die mit DMPS behandelt wurden war die LD 50 auf 214 (169 - 272) mg/kg, Wirkungsfaktor = 0,77 (0,6 - 1,0) und bei Tieren behandelt mit DMSA auf 247 (180 -289) mg/kg, Wirkungsfaktor = 0,89 (0,75 - 1,06) nicht statistisch signifikant vermindert (Tab.4, 17).

Die mit den Dithiolen behandelten nicht überlebenden Tiere starben ebenfalls zwischen dem 3. und 6. Tag.

Die Steilheit der Dosis-Wirkungs-Kurven wurde durch die Behandlung nicht wesentlich verändert.

4.5.3. Kadmiumchlorid

Wirkung von Kadmiumchlorid:

Die LD 50 war 9,1 (8,0- 10,4) mg/kg s.c..

Bis zu einer Dosis von 7,5 mg/kg starb kein Tier (Tab. 5, 16).

Tiere die nicht überlebt haben starben während der ersten 2 Tage nach Injektion.

Krämpfe wurden nicht beobachtet.

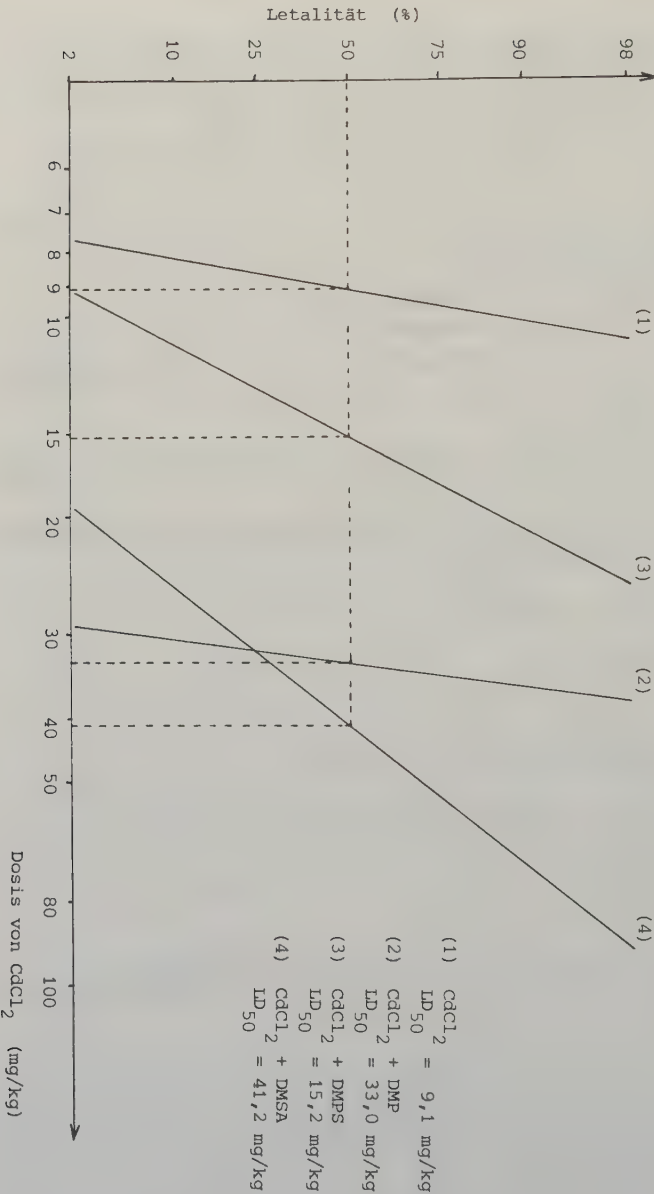
Wirkung der Dithiole auf die Toxizität von Kadmiumchlorid:

Die Toxizität von Kadmiumchlorid wurde durch die Behandlung mit allen Dithiolen vermindert.

Bei Tieren die mit DMSA behandelt wurden war die LD 50 auf 41,2 (34,3 - 49,4) mg/kg, Wirkungsfaktor = 4,53 (3,63 - 5,66) gefolgt von mit DMP behandelten Tieren auf 33,0 (31,8 - 34,3) mg/kg, Wirkungsfaktor = 3,63 (3,16 - 4,17) statistisch signifikant erhöht.

Bei Tieren die mit DMPS behandelt wurden war die LD 50 auf 15,2 (13,0 - 17,8) mg/kg, Wirkungsfaktor = 1,67 (1,36 - 2,05) eben-

Abb. 2 Wirkung von DMP, DMPS und DMSA in Mäusen, vergiftet mit Kadmiumchlorid



falls statistisch signifikant erhöht.

Dieses Ergebnis zeigt aber, daß die LD 50 von Kadmiumchlorid durch DMPS statistisch signifikant geringer erhöht wird als durch DMSA bzw. DMP (Tab. 6, 16).

Die mit den Dithiolen behandelten nicht überlebenden Tiere starben bis zum 3. Tag nach der Injektion.

Nach Injektion von 30 bzw. 50 mg/kg Kadmiumchlorid und DMP starben 2 Tiere innerhalb von 30 Minuten unter heftigen Krämpfen.

Die Steilheit der Dosis-Wirkungs-Kurve wurde durch die Behandlung mit DMP nicht wesentlich verändert.

Dagegen zeigten die Dosis-Wirkungs-Kurven nach Behandlung mit DMPS bzw. DMSA einen weniger steilen Verlauf (Abb. 2).

4.5.4. Kupferchlorid

Wirkung von Kupferchlorid:

Die LD 50 war 59,0 (55,7 - 62,4) mg/kg s.c. (Tab. 7).

Tiere die nicht überlebten starben bis zum 3. Tag nach der Injektion.

Wirkung der Dithiole auf die Toxizität von Kupferchlorid :

Die Toxizität von Kupferchlorid wurde durch die Behandlung mit allen Dithiolen vermindert.

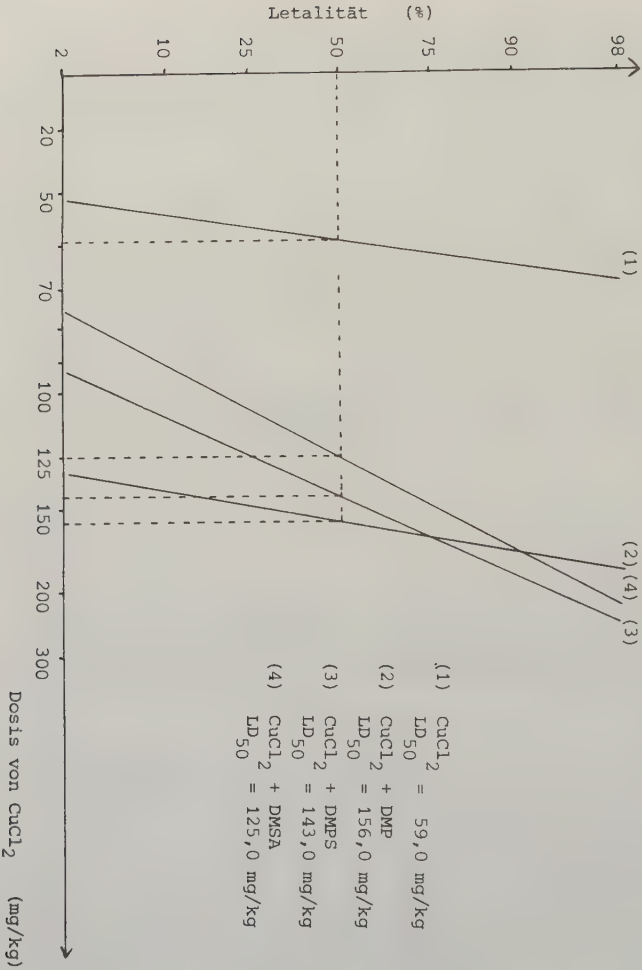
Bei Tieren die mit DMP behandelt wurden war die LD 50 auf 156 (147 - 163) mg/kg, Wirkungsfaktor = 2,64 (2,4 - 2,9), bei Tieren die mit DMPS behandelt wurden auf 143 (125 - 163) mg/kg, Wirkungsfaktor = 2,42 (2,09 - 2,81) und bei mit DMSA behandelten Tieren auf 126 (112 - 142) mg/kg, Wirkungsfaktor = 2,14 (1,86 - 2,46) statistisch signifikant erhöht.

DMP bzw. DMPS erhöhten die LD 50 von Kupferchlorid etwa gleich stark, während DMPS vergleichsweise schlechter wirkte. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant (Tab. 8, 16).

Die mit den Dithiolen behandelten nicht überlebenden Tiere starben ebenfalls bis zum 3. Tag nach der Injektion.

Ab einer Dosis von 140 mg/kg Kupferchlorid entwickelten die über-

Abb. 3 Wirkung von DMP, DMPS und DMSA in Mäusen, vergiftet mit Kupfer (II)-chlorid



lebenden Tiere am 7. bzw. 8. Tag lokale Schäden an der Injektionsstelle.

Die Steilheit der Dosis-Wirkungs-Kurve wurde durch die Behandlung mit DMP nicht beeinflusst.

Dagegen zeigten die Dosis-Wirkungs-Kurven nach Behandlung mit DMPS bzw. DMSA einen weniger steilen Verlauf. (Abb. 3).

4.5.5. Silberchlorid

Wirkung von Silberchlorid:

Die LD 50 war 13,6 (11,1 - 16,7) mg/kg s.c..

Bei einer Dosis von 10 mg/kg starben 2 von 10 Tieren (Tab. 9).

Tiere die nicht überlebten starben bis zum 3. Tag nach der Injektion.

Wirkung der Dithiole auf die Toxizität von Silberchlorid:

Die Toxizität von Silberchlorid wurde durch die Behandlung mit allen Dithiolen vermindert.

Bei Tieren die mit DMSA behandelt wurden war die LD 50 auf 76,5 (69,6 - 84,2), Wirkungsfaktor = 5,63 (4,5 - 7,04) gefolgt von mit DMPS behandelten Tieren auf 74,0 (67,3 - 81,4), Wirkungsfaktor = 5,44 (4,35 - 6,8) statistisch signifikant erhöht.

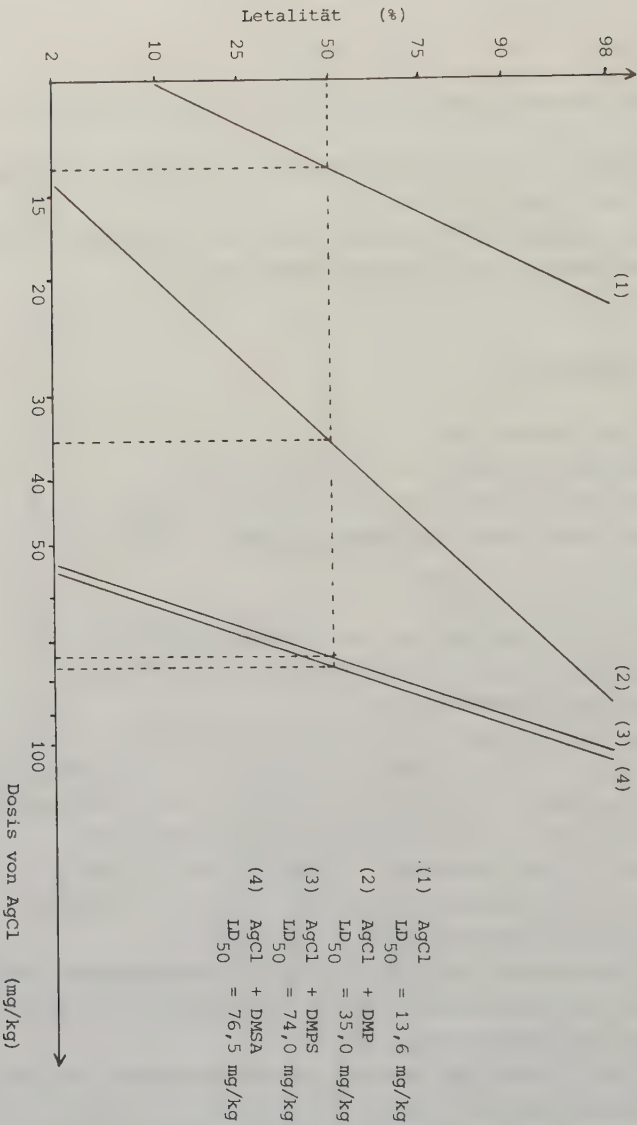
Bei Tieren die mit DMP behandelt wurden war die LD 50 auf 35,0 (28,0 - 43,8), Wirkungsfaktor = 2,57 (1,9 - 3,47) ebenfalls statistisch signifikant erhöht.

Dieses Ergebnis zeigt aber, daß die LD 50 von Silberchlorid durch Behandlung mit DMSA bzw. DMPS statistisch signifikant stärker erhöht wird als durch DMP (Tab. 10, 16).

Die mit den Dithiolen behandelten, nicht überlebenden Tiere starben bis zu 2. Tag.

Nach Behandlung mit DMP zeigte die Dosis-Wirkungs-Kurve einen weniger steilen Verlauf, dagegen nahm die Steilheit der Dosis-Wirkungs-Kurve nach Behandlung mit DMPS bzw. DMSA gering zu (Abb. 4).

Abb. 4 Wirkung von DMP, DMPS und DMSA in Mäusen, vergiftet mit Silberchlorid



4.5.6. Strontiumchlorid

Wirkung von Strontiumchlorid:

Die LD 50 war 3000 (2727 - 3300) mg/kg s.c..

Bis zu einer Dosis von 2250 mg/kg starb kein Tier (Tab. 11).

Tiere die nicht überlebten starben fast alle innerhalb von 24 Stunden nach der Injektion.

Wirkung der Dithiole auf die Toxizität von Strontiumchlorid:

Die Toxizität von Strontiumchlorid wurde durch die Behandlung mit Dithiolen nicht beeinflusst.

Bei Tieren die mit DMP behandelt wurden war die LD 50 mit 3000 (2752 - 3270) mg/kg, Wirkungsfaktor = 1,0 (0,85 - 1,22), bei Tieren die mit DMPS behandelt wurden mit 2930 (2790 - 3077) mg/kg, Wirkungsfaktor = 0,98 (0,89 - 1,08) und bei mit DMSA behandelten Tieren mit 2980 (2547 - 3487), Wirkungsfaktor = 0,99 (0,83 - 1,19) nicht statistisch signifikant verändert (Tab. 12, 17). Die mit Dithiolen behandelten nicht überlebenden Tiere starben fast alle innerhalb von 24 Stunden nach der Injektion.

Die Steilheit der Dosis-Wirkungs-Kurven wurde durch die Behandlung nicht wesentlich verändert.

4.5.7. Thalliumsulfat

Wirkung von Thalliumsulfat:

Die LD 50 war 49,0 (41,5 - 57,8) mg/kg s.c..

Bei einer Dosis von 40 mg/kg starben 2 von 10 Tieren (Tab. 13).

Tiere die nicht überlebten starben am 3. und 4. Tag.

Wirkung der Dithiole auf die Toxizität von Thalliumsulfat:

Die Toxizität von Thalliumsulfat wurde durch die Behandlung mit Dithiolen nicht vermindert sondern eher verstärkt.

Bei Tieren die mit DMSA behandelt wurden war die LD 50 mit 32,2 (25,4 - 40,9) mg/kg, Wirkungsfaktor = 0,66 (0,49 - 0,88) statistisch signifikant geringer als bei Tieren die nur Thalliumsulfat

erhalten hatten (49,0 mg/kg).

Bei Tieren die mit DMP behandelt wurden war die LD 50 auf 51,5 (45,6 - 58,2) mg/kg, Wirkungsfaktor = 1,05 (0,85 - 1,3) und bei mit DMPS behandelten Tieren auf 54,5 (48,2 - 61,6) mg/kg, Wirkungsfaktor = 1,11 (0,93 - 1,33) nicht statistisch signifikant erhöht (Tab. 14, 17).

Die mit Dithiolen behandelten, nicht überlebenden Tiere starben ebenfalls am 3. und 4. Tag.

Fast alle Tiere (mit und ohne Behandlung) litten ab dem 2. Tag nach der Injektion bis zum Tod bzw. bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes an heftigen Durchfällen.

Die Steilheit der Dosis-Wirkungs-Kurven wurde durch die Behandlung nicht wesentlich beeinflusst.

4.5.8. Wismutchlorid

Wirkung von Wismutchlorid:

Die LD 50 war 123 (115 - 132) mg/kg s.c..

Tiere die nicht überlebten starben innerhalb von 36 Stunden nach der Injektion.

Wirkung der Dithiole auf die Toxizität von Wismutchlorid:

Die Toxizität von Wismutchlorid wurde durch die Behandlung erhöht.

Bei Tieren die mit DMP behandelt wurden war die LD 50 auf 108 (95,6 - 122) mg/kg, Wirkungsfaktor = 0,88 (0,8 - 0,97) statistisch signifikant vermindert (Tab. 15, 16).

Die mit DMP behandelten, nicht überlebenden Tiere starben innerhalb von 48 Stunden nach der Injektion.

Die Steilheit der Dosis-Wirkungs-Kurve wurde durch die Behandlung nicht wesentlich verändert.

Die Versuche wurden nicht fortgeführt, da durch die Behandlung mit DMP eine Verschlechterung eingetreten war und außerdem bei höheren Dosen Wismutchlorid schwere lokale Schädigungen an der Injektionsstelle auftraten.

5. Diskussion

Toxizität von DMP, DMPS und DMSA

Die in der Weltliteratur zitierten Werte der LD 50 von DMP i.p. in der Maus liegen zwischen 100 und 183,5 mg/kg (Kuschinski und Mutscholl.1954 / Lindlar.1953 / Graham and Hood.1948 / Aposhian et al. 1984) und stimmen mit dem vorliegenden Ergebnis überein.

Planas-Bohne et al. (1980) fanden für DMPS in der Ratte eine LD 50 von 1145 mg/kg i.p. und Aposhian et al. (1981) in der Maus eine LD 50 von 1190 mg/kg i.p.. Diese Daten stehen in Übereinstimmung mit dem vorliegenden Ergebnis.

Die akute Toxizität von DMSA wurde der Arbeit von Szinicz et al. (1981) entnommen und entspricht anderen Angaben (LD 50 = 2472 bis über 3000 mg/kg i.p. in der Maus) der Literatur (Aposhian et al.1981 / Wang et al.1965 / Graziano et al.1978).

DMSA weist die geringste Toxizität der untersuchten Dithiole auf, aber auch DMPS ist weniger toxisch als DMP (Klaassen et al.1984 / Aposhian et al.1981).

Wirkung von DMP, DMPS und DMSA auf die Toxizität von Berylliumchlorid

Bisher liegen nur wenige Berichte über die Behandlung von Vergiftungen mit Beryllium vor.

Ting et al. (nach Aposhian.1983) fanden, daß die Toxizität von Berylliumsulfat durch DMSA (4 mmol/kg) nicht vermindert wird.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß die Behandlung mit den Dithiolen DMP, DMPS und DMSA (0,7mmol/kg) zu keiner Verminderung der Toxizität von Berylliumchlorid führt. Vielmehr wurde eine Verstärkung der Toxizität beobachtet, die aber nur in Mäusen, die mit DMP (Wirkungsfaktor = 0,74) behandelt wurden, statistisch signifikant war.

Dieser Ergebnis spricht dafür, daß dieser Typ von Chelatbildnern für die Behandlung einer akuten Berylliumvergiftung nicht geeignet ist bzw. kontraindiziert wäre.

Die vorliegenden Daten erlauben keine Aussage über die Ursache der Erhöhung der Toxizität von Beryllium durch diese Dithiole; allerdings ist auffällig, daß die Erhöhung der Toxizität nach der Behandlung mit dem lipophilen DMP stärker ist als z.B. nach der Behandlung mit dem weniger lipophilen DMPS.

Trinus et al. (1984) haben beobachtet, daß die Konzentration von Kadmium in verschiedenen Zellen durch DMP um ein mehrfaches erhöht wird. DMPS erhöhte ebenfalls den intrazellularen Gehalt an Kadmium, jedoch war der Effekt bedeutend geringer als der von DMP.

Diese Daten sprechen für die Annahme, daß die vermehrte Aufnahme von Beryllium in die Zellen nach Behandlung mit Chelatbildnern zur verstärkten Toxizität beitragen kann.

über die Toxizität der Komplexe von Beryllium mit DMP, DMPS bzw. DMSA ist bisher nichts bekannt.

Wirkung von DMP, DMPS und DMSA auf die Toxizität von Kadmiumchlorid

In vergleichenden Untersuchungen verschiedener Chelatbildner p.o. (molares Verhältnis 20:1) bei Vergiftungen mit Kadmiumazetat (16,9 mg/kg i.p.) fanden Jones et al. (1978), daß DMPS die Letalität der Mäuse stärker als DMSA vermindert.

Nach Eybl et al. (1984) senkt DMSA die Toxizität von Kadmiumchlorid (20 mg/kg) stärker als DMPS (molares Verhältnis 5:1). Aposhian (1982) fand, daß DMPS (1 mmol/kg einmalig i.m. oder mehrmalig p.o.) Mäuse gegen den letalen Effekt von Kadmiumchlorid (0,06 mmol/kg i.p.) schützt.

Ting et al. (nach Aposhian.1983) berichten, daß DMSA (4 mmol/kg) die Toxizität von Kadmiumsulfat in Mäusen um das 2 fache senken kann.

Die vorliegenden Daten zeigen, daß die akute Toxizität von Kadmiumchlorid durch DMP, DMPS und DMSA (0,7 mmol/kg) vermindert werden kann. Die geringste Wirksamkeit wurde bei Mäusen, die mit DMPS behandelt wurden, gefunden (Wirkungsfaktor = 1,67). Die beste Wirksamkeit wurde in Mäusen, behandelt mit DMSA (Wirkungsfaktor = 4,53) gefolgt von DMP (Wirkungsfaktor = 3,63), beobachtet.

DMSA und DMP steigern die Ausscheidung des Kadmiums mit dem Urin (Klaassen et al.1984 / Okonishnikowa.1971), während DMPS diesbezüglich relativ unwirksam ist (Bakka and Aasheth.1979). DMP bewirkt außerdem einen Anstieg der Ausschwemmung von Kadmium über die Galle (Burg and Smith.1980 / Cherian.1984).

Barron and Kalnitzky (1947) fanden eine bessere Beseitigung der durch Kadmiumsalze hervorgerufenen Hemmung der Succinoxidase durch DMPS als durch DMP.

Wenn auch die akute Toxizität von Kadmium durch die geprüften Dithiole deutlich vermindert wurde, kann doch die Belastung für einzelne Organe durch die Behandlung erhöht werden.

DMPS und DMSA bewirken eine vermehrte Ablagerung von Kadmium im Organismus; speziell in der Niere, aber auch im Knochen (Niemeier. 1967 / Ogawa.1978 / Eybl et al.1984). Im Gegensatz dazu fand Cherian (1984) nach Behandlung mit DMP keinen Anstieg von Kadmium in der Niere.

Es ist bekannt, daß DMP mit Quecksilber Komplexe bildet, welche die Blut-Hirn-Schranke passieren können (Berlin and Lewander. 1965). Möglicherweise kommt es durch einen ähnlichen Mechanismus auch zur Erhöhung der Konzentration von Kadmium im Gehirn. Dies könnte auch das frühzeitige Auftreten von Krämpfen bei 2 mit DMP behandelten Tieren erklären.

Der Cd-DMP-Komplex ist stabiler als der Cd-DMPS-Komplex (Vasileva. 1959). DMSA bildet mit Kadmium auf Grund seiner Stabilitätskonstanten die stabilsten Komplexe (Matsuda.1968).

Der Einsatz einer gemischten Chelattherapie kann möglicherweise als Ansatz einer verbesserten Behandlung angesehen werden. Gute Ergebnisse wurden mit einer Kombination von DMPS und EDTA erzielt (Schubert and Derr.1978).

Wirkung von DMP, DMPS und DMSA auf die Toxizität von Kupferchlorid

Stoytchev (1973) fand, daß bei 2 maliger s.c. Injektion von DMP bzw. DMPS die LD 50 von Kupfersulfat in Ratten um das 11 fache gesteigert wurde.

Ting et al. (nach Aposhian.1983) beobachteten nach Gabe von DMSA

(4 mmol/kg) eine Steigerung der LD 50 von Kupferchlorid um das 4 fache.

Jones et al. (1980) untersuchten verschiedene Chelatbildner (molares Verhältnis 10:1 i.p.) und fanden, daß die Toxizität von Kupfersulfat (10 mg/kg i.p.) am stärksten durch DMPS gesenkt wurde. Weniger wirksam waren DMP und DMSA.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß DMP, DMPS und DMSA (0,7 mmol/kg) die Toxizität von Kupferchlorid vermindern.

DMP (Wirkungsfaktor = 2,62) und DMPS (Wirkungsfaktor = 2,42) senken die Toxizität von Kupferchlorid etwa gleich stark, während bei DMSA (Wirkungsfaktor = 2,14) eine zwar signifikante, aber vergleichsweise nur gering verminderte Wirksamkeit festgestellt wurde.

Die Wirkung von DMP, DMPS und DMSA beruht, wie bei Vergiftungen mit anderen Metallen auch, auf der Mobilisierung des Metalls im Organismus.

Die Ausscheidung von Kupfer wird durch DMP, DMPS und DMSA erhöht (Gabard et al.1979 / Soli et al.1978 / Liang et al.1980).

Dieser Effekt muß bei der Behandlung von Vergiftungen mit anderen Metallen berücksichtigt werden, da Kupfer ein essentielles Spurenelement ist. Bei wiederholter Gabe von DMPS wurde eine Verarmung des Organismus an Kupfer und Zink beobachtet (Golbs et al.1980 / Szinicz et al.1983 / Planas-Bohne et al.1980).

Untersuchungen von Aaseth et al. (1984) haben ergeben, daß DMPS die hämolytische Aktivität von Kupfersulfat senken kann, während DMSA die Zytolyse steigert.

Wirkung von DMP, DMPS und DMSA auf die Toxizität von Silberchlorid

Romanov (1967) fand, daß durch die Gabe von DMPS (100 mg kg i.v.) die Symptome (z.B. toxisches Lungenödem) einer Vergiftung mit Silbernitratlösung (0,15 ml/kg i.v.) und auch die Letalität der Hunde vermindert werden können.

Ting et al. (nach Aposhian.1983) berichten, daß die LD 50 von Silbernitrat durch die Behandlung mit DMSA (4 mmol/kg) um das 9 fache gesteigert werden kann.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß die akute Toxizität von Silberchlorid durch DMP, DMPS und DMSA (0,7 mmol/kg) vermindert wird.

DMPS (Wirkungsfaktor = 5,44) und DMSA (Wirkungsfaktor = 5,63) waren etwa gleich stark wirksam, während die Wirkung von DMP (Wirkungsfaktor = 2,57) um etwa die Hälfte geringer war.

Im Gegensatz zur Untersuchung von Ting et al. (siehe oben) wurde bei dem vorliegenden Ergebnis mit etwa 1/5 der Dosis DMSA eine Erhöhung der LD 50 um mehr als das 5 fache erreicht. Allerdings wurde nicht Silbernitrat sondern Silberchlorid verwendet.

Wirkung von DMP, DMPS und DMSA auf die Toxizität von Strontiumchlorid

Ting et al. (nach Aposhian.1983) stellten fest, daß die Behandlung mit DMSA (4 mmol/kg) nicht vor einer akuten Vergiftung mit Strontiumnitrat schützt.

Die vorliegenden Untersuchungen haben gezeigt, daß weder durch die Behandlung mit DMP, noch durch DMPS oder DMSA die Toxizität von Strontiumchlorid vermindert, aber auch nicht verstärkt wird.

Liang et al. (1980) haben allerdings bei Mäusen beobachtet, daß die Ausscheidung von ⁹⁰Strontium mit dem Urin durch die Gabe von DMSA und Natriumhydrogencarbonat p.o. um den Faktor 2 erhöht und die Radioaktivität in den Geweben und im Blut vermindert wurde.

Wirkung von DMP, DMPS und DMSA auf die Toxizität von Thalliumsulfat

Siegenthaler (1960) beobachtete, daß bei einer Dosis von 40 mg/kg (s.c.) Thalliumsulfat 70 % der Mäuse überlebten. Dieses Ergebnis stimmt mit den vorliegenden Daten (ED 50 für Thalliumsulfat s.c. = 49 mg/kg) überein.

Lindlar (1953) fand, daß eine einmalige Injektion von 40 mg/kg DMP i.p. keinen Einfluß auf die Toxizität von Thalliumazetat hatte. Auch andere Untersucher haben die Wirkungslosigkeit von DMP fest-

gestellt (Hennig.1960 / Grunfeld.1963).

Ting et al. (nach Aposhian.1983) berichten, daß die Behandlung mit DMSA (4 mmol/kg) die Toxizität von Thalliumchlorid nicht vermindert.

In den vorliegenden Untersuchungen zeigte sich, daß keines der eingesetzten Dithiole eine Verminderung der Toxizität von Thalliumsulfat bewirken konnte. Nach Gabe von DMSA (0,7 mmol/kg i.p.) kam es sogar, im Vergleich zur unbehandelten Thalliumvergiftung, zu einer statistisch signifikanten Verstärkung der Toxizität (Wirkungsfaktor = 0,66).

Liang et al. (1980) berichten dagegen, daß bei Mäusen die Ausscheidung von Thalliumsulfat mit dem Urin nach Gabe von DMSA und Natriumhydrogencarbonat p.o. sogar um den Faktor 11 angestiegen ist.

Lindlar (1953) beschreibt, daß die Mäuse anfangs nach der Thalliumvergiftung und Gabe von DMP einen schwer kranken Eindruck machten und unter heftigen Durchfällen litten. Er führte diese Symptomatik auf das Antidot zurück.

Bei den vorliegenden Versuchen litten fast alle Tiere (unabhängig von der Behandlung) ab dem 2. Tag unter heftigen Durchfällen. Dieser Effekt scheint nicht durch die Behandlung mit einem Dithiol zu entstehen sondern ein Symptom der Thalliumvergiftung zu sein.

Einfluß von DMP, DMPS und DMSA auf die Toxizität von Wismutchlorid

Ting et al. (nach Aposhian.1983) stellten bei ihren Untersuchungen fest, daß die Behandlung mit DMSA (4 mmol/kg) die Toxizität von Thalliumchlorid nicht beeinflusst.

DMP soll Arena (1974) zufolge bei frühzeitigem Einsatz therapeutisch wirksam sein.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß die LD 50 von Wismutchlorid durch die Injektion von DMP (0,7 mmol/kg i.p.) statistisch signifikant vermindert wird (Wirkungsfaktor = 0,88).

Weitere Untersuchungen sind angezeigt.

Sollte sich dieses Ergebnis bestätigen, wäre die Behandlung der

Wismutvergiftung mit DMP und möglicherweise auch anderen Dithiolen kontraindiziert.

Die Ergebnisse zeigen, daß bei der Vergiftung mit einem Metall entweder alle oder keines der untersuchten Dithiole wirkte. Die Wirksamkeit war unterschiedlich stark, wobei in einzelnen Fällen eine statistisch signifikante Verstärkung der akuten Toxizität beobachtet wurde.

6. Zusammenfassung

Die Wirkung äquimolarer Dosen verschiedener Dithiole auf die akute Toxizität von verschiedenen Metallen wurde in Mäusen untersucht.

Als Dithiole wurden **2,3-Dimercapto-1-propanol (DMP)**, **2,3-Dimercapto-1-propansulfonat (DMPS)** und **2,3-Dimercaptobernsteinsäure (DMSA)** und als Metalle Berylliumchlorid, Kadmiumchlorid, Kupferchlorid, Silberchlorid, Strontiumchlorid, Thalliumsulfat sowie Wismutchlorid geprüft.

Die Metalle wurden s.c. und die Dithiole unmittelbar danach (1/2 bis 1 Minute) i.p. injiziert.

Die Wirkung der Dithiole war unterschiedlich.

In Tieren die **Berylliumchlorid** erhielten wurde die Letalität durch die Behandlung erhöht; jedoch war das Ergebnis nur bei DMP (Wirkungsfaktor = Wf. = 0,74) statistisch signifikant.

In Tieren die **Kadmiumchlorid** erhielten wurde die Letalität durch die Behandlung statistisch signifikant gesenkt. DMSA (Wf. = 4,53) zeigte die beste Wirksamkeit, gefolgt von DMP (Wf. = 3,63) und mit Abstand DMPS (Wf. = 1,67).

In Tieren die **Kupferchlorid** erhielten wurde die Letalität durch die Behandlung statistisch signifikant gesenkt. DMP (Wf. = 2,64) und DMPS (Wf. = 2,42) zeigten im Vergleich zu DMSA (Wf. = 2,14) eine bessere Wirksamkeit.

In Tieren die **Silberchlorid** erhielten wurde die Letalität durch die Behandlung statistisch signifikant gesenkt. DMPS (Wf. = 5,44) und DMSA (Wf. = 5,63) zeigten im Vergleich zu DMP (Wf. = 2,57) eine deutlich bessere Wirksamkeit.

In Tieren die **Strontiumchlorid** erhielten wurde die Letalität durch die Behandlung nicht beeinflusst.

In Tieren die **Thalliumsulfat** erhielten wurde die Letalität durch die Behandlung nicht gesenkt; durch DMSA (Wf. = 0,66) wurde die Letalität sogar statistisch signifikant erhöht.

In Tieren die **Wismutchlorid** erhielten wurde die Letalität durch die Behandlung mit DMP (Wf. = 0,88) statistisch signifikant erhöht.

6. Summary

The effect of equimolar doses of various dithiols on the acute toxicity of metals was investigated in mice.

The following dithiols were tested: **2,3-dimercapto-1-propanol** (**DMP**), **2,3-dimercapto-1-propanesulfonate** (**DMPS**) and **2,3-dimercaptosuccinic acid** (**DMSA**).

As metals were examined: beryllium chloride, cadmium chloride, copper chloride, silver chloride, strontium chloride, thallium sulfate and bismuth chloride.

The metals were injected s.c. and the dithiols immediately afterwards (1/2 to 1 minute) i.p..

The effect of the dithiols varied with the chelat and the metal used.

The letality was increased by the treatment in animals receiving **beryllium chloride**. The increase was statistically significant only in animals treated with DMP (potency ratio = p.r. = 0,74). The letality was significantly decreased by the treatment of animals poisoned with **cadmium chloride**. Highest decrease was observed in animals with DMSA (p.r. = 4,53), followed by DMP (p.r. = 3,63) and DMPS (p.r. = 1,67).

In animals receiving **copper chloride** the letality was significantly decreased by all the dithiols. DMP (p.r. = 2,64) and DMPS (p.r. = 2,42) were more effective than DMSA (p.r. = 2,14). In animals receiving **silver chloride** the letality was significantly decreased by the treatment. DMPS (p.r. = 5,44) and DMSA (p.r. = 5,63) were clearly more effective if compared to DMP (p.r. = 2,57).

The letality by **strontium chloride** was not influenced by the treatment with the dithiols.

No decrease in letality in animals poisoned with **thallium sulfate** was observed after treatment with the dithiols. The letality was significantly increased in animals treated with DMSA (p.r. = 0,66). The toxicity of **bismuth chloride** was significantly enhanced in animals treated with DMP (p.r. = 0,88).

Tabelle 1: Wirkung von DMP in weißen Mäusen

Dosis von DMP (mg/kg)	Anzahl der Tiere		% gestorben
	gesamt	gestorben	
100,0	10	0	0
125,0	10	2	2
137,5	10	5	50
150,0	10	8	80
175,0	10	10	100

DMP - gelöst in Erdnußöl - i.p. injiziert
Beobachtungszeitraum 8 Tage

Tabelle 2: Wirkung von DMPS in weißen Mäusen

Dosis von DMPS (mg/kg)	Anzahl der Tiere		% gestorben
	gesamt	gestorben	
1200	10	0	0
1300	10	1	10
1400	10	7	70
1600	10	8	80
1800	10	9	90
2000	10	8	80

DMPS - gelöst in 0,9 % NaCl-Lsg. - i.p. injiziert
 Beobachtungszeitraum 8 Tage

Tabelle 3: Wirkung von BeCl_2 in weißen Mäusen

Dosis von BeCl_2 (mg/kg)	Anzahl der Tiere gesamt	Tiere gestorben	% gestorben	mittlere Überlebenszeit (Tage)
180	10	0	0	8,0
200	10	6	60	5,6
250	10	6	60	5,3
300	10	7	70	5,1
350	10	8	80	4,7
400	10	8	80	3,6

BeCl_2 - gelöst in Aqua dest. - s.c. injiziert
Beobachtungszeitraum 8 Tage

Tabelle 4: Wirkung verschiedener Dithiole auf die Toxizität von BeCl_2 in weißen Mäusen

Dosis von BeCl_2 (mg/kg)	Antidot	Anzahl der Tiere gesamt	der Tiere gestorben	% gestorben	mittlere Überlebenszeit (Tage)
160	DMP	10	0	0	8,0
180	DMP	10	1	10	7,5
200	DMP	10	6	60	6,6
250	DMP	10	9	90	5,2
300	DMP	10	10	100	2,8
200	DMPS	10	6	60	6,6
250	DMPS	10	7	70	6,0
300	DMPS	10	6	60	5,2
350	DMPS	10	9	90	3,6
400	DMPS	10	9	90	3,2
200	DMSA	10	4	40	6,3
250	DMSA	10	8	80	5,3
300	DMSA	10	4	40	6,7
350	DMSA	10	9	90	4,7
400	DMSA	10	10	100	3,0

BeCl_2 - gelöst in Aqua dest. - s.c. injiziert

DMP - gelöst in Erdnußöl - äquimolar 0,7 mval/kg - i.p. injiziert
 DMPS - gelöst in 0,9% NaCl-Lsg. - äquimolar 0,7 mval/kg - i.p. injiziert
 DMPSA - gelöst in 0,9% NaCl-Lsg. - äquimolar 0,7 mval/kg - i.p. injiziert

Beobachtungszeitraum 8 Tage

Tabelle 5: Wirkung von CdCl_2 in weißen Mäusen

Dosis von CdCl_2 (mg/kg)	Anzahl der Tiere		% gestorben	mittlere Überlebenszeit (Tage)
	gesamt	gestorben		
7,5	10	0	0	8,0
8,5	10	4	40	5,2
10,0	10	8	80	2,4
15,0	10	10	100	1,0

CdCl_2 - gelöst in 0,9% NaCl-Lsg. - s.c. injiziert
Beobachtungszeitraum 8 Tage

Tabelle 6: Wirkung verschiedener Dithiole auf die Toxizität von CdCl_2 in weißen Mäusen

Dosis von CdCl_2 (mg/kg)	Antidot	Anzahl der Tiere gesamt	der Tiere gestorben	% gestorben	mittlere überlebenszeit (Tage)
30	DMP	10	0	0	8,0
32	DMP	10	3	30	6,9
35	DMP	10	8	80	3,1
40	DMP	10	10	100	1,8
10	DMPS	10	0	0	8,0
12	DMPS	10	2	20	6,8
15	DMPS	10	4	40	5,4
20	DMPS	10	8	80	2,8
25	DMPS	10	10	100	1,3
30	DMSA	10	0	0	8,0
40	DMSA	10	7	70	4,2
50	DMSA	10	6	60	4,8
60	DMSA	10	8	80	3,0
70	DMSA	10	10	100	1,7

CdCl_2 - gelöst in 0,9% NaCl-Lsg. - s.c. injiziert

DMP - gelöst in Erdnußöl - äquimolar 0,7 mval/kg - i.p. injiziert

DMPS - gelöst in 0,9% NaCl-Lsg. - äquimolar 0,7 mval/kg - i.p. injiziert

DMPSA - gelöst in 0,9% NaCl-Lsg. - äquimolar 0,7 mval/kg - i.p. injiziert

Beobachtungszeitraum 8 Tage

Tabelle 7: Wirkung von CuCl_2 in weißen Mäusen

Dosis von CuCl_2 (mg/kg)	Anzahl der Tiere		% gestorben	mittlere Überlebenszeit (Tage)
	gesamt	gestorben		
60	10	6	60	5,2
65	10	9	90	3,7
75	10	10	100	3,4

CuCl_2 - gelöst in 0,9% NaCl-Lsg. - s.c. injiziert
Beobachtungszeitraum 8 Tage

Tabelle 8: Wirkung verschiedener Dithiole auf die Toxizität von CuCl_2 in weißen Mäusen

Dosis von CuCl_2 (mg/kg)	Antidot	Anzahl der Tiere		% gestorben	mittlere Überlebenszeit (Tage)
		gesamt	gestorben		
100	DMP	10	0	0	8,0
150	DMP	10	3	30	7,0
160	DMP	10	7	70	4,5
170	DMP	10	8	80	3,4
200	DMP	10	10	100	2,0
100	DMPS	10	2	20	6,9
150	DMPS	10	5	50	5,2
160	DMPS	10	7	70	4,6
200	DMPS	10	10	100	2,3
100	DMSA	10	3	30	7,4
140	DMSA	10	8	80	3,0
150	DMSA	10	6	60	4,7
200	DMSA	10	10	100	2,5

CuCl_2 - gelöst in 0,9% NaCl-Lsg. - s.c. injiziert

DMP - gelöst in Erdnußöl - äquimolar 0,7 mval/kg - i.p. injiziert

DMPS - gelöst in 0,9% NaCl-Lsg. - äquimolar 0,7 mval/kg - i.p. injiziert

DMPSA - gelöst in 0,9% NaCl-Lsg. - äquimolar 0,7 mval/kg - i.p. injiziert

Beobachtungszeitraum 8 Tage

Tabelle 9: Wirkung von AgCl in weißen Mäusen

Dosis von AgCl (mg/kg)	Anzahl der Tiere		% gestorben	mittlere Überlebenszeit (Tage)
	gesamt	gestorben		
10	10	2	20	6,6
15	10	5	50	5,0
20	10	10	100	1,6

AgCl -- gelöst in $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ und Aqua dest. - s.c. injiziert
 Beobachtungszeitraum 8 Tage

Tabelle 10: Wirkung verschiedener Dithiole auf die Toxizität
von AgCl in weißen Mäusen

Dosis von AgCl (mg/kg)	Antidot	Anzahl der Tiere gesamt	gestorben	% gestorben	mittlere Überlebenszeit (Tage)
20	DMP	10	2	20	6,7
30	DMP	10	4	40	5,7
40	DMP	10	6	60	4,3
50	DMP	10	9	90	3,1
60	DMP	10	8	80	3,4
50	DMPS	10	0	0	8,0
60	DMPS	10	1	10	7,2
70	DMPS	10	3	30	6,0
80	DMPS	10	7	70	4,2
60	DMSA	10	0	0	8,0
70	DMSA	10	4	40	5,7
80	DMSA	10	7	70	3,9
90	DMSA	10	8	80	3,1

AgCl - gelöst in $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ und Aqua dest. - s.c. injiziert

DMP - gelöst in Erdnußöl - äquimolar 0,7 mval/kg - i.p. injiziert

DMPS - gelöst in 0,9% NaCl-Lsg. - äquimolar 0,7 mval/kg - i.p. injiziert

DMPSA - gelöst in 0,9% NaCl-Lsg. - äquimolar 0,7 mval/kg - i.p. injiziert

Beobachtungszeitraum 8 Tage

Tabelle 11: Wirkung von SrCl_2 in weißen Mäusen

Dosis von SrCl_2 (mg/kg)	Anzahl der Tiere		% gestorben	mittlere Überlebenszeit (Tage)
	gesamt	gestorben		
2.250	10	0	0	8,0
2.500	10	2	20	7,0
2.750	10	3	30	7,1
3.000	10	5	50	4,5

SrCl_2 - gelöst in 0,9% NaCl-Lsg. - s.c. injiziert
Beobachtungszeitraum 8 Tage

Tabelle 12: Wirkung verschiedener Dithiole auf die Toxizität
von SrCl_2 in weißen Mäusen

Dosis von SrCl_2 (mg/kg)	Antidot	Anzahl der Tiere		% gestorben	mittlere Überlebenszeit (Tage)
		gesamt	gestorben		
2.000	DMP	10	0	0	8,0
2.250	DMP	10	1	10	7,3
2.500	DMP	10	3	30	6,0
2.750	DMP	10	2	20	6,6
3.000	DMP	10	3	30	5,9
3.250	DMP	10	8	80	2,5
2.500	DMPS	10	0	0	8,0
2.750	DMPS	10	3	30	6,0
3.000	DMPS	10	6	60	4,2
2.000	DMSA	10	0	0	8,0
2.250	DMSA	10	2	20	6,6
2.500	DMSA	10	4	40	5,2
2.750	DMSA	10	2	20	6,6
3.000	DMSA	10	3	30	6,0
3.250	DMSA	10	9	90	1,7

SrCl_2 - gelöst in 0,9% NaCl-Lsg. - s.c. injiziert

DMP - gelöst in Erdnußöl - äquimolar 0,7 mval/kg - i.p. injiziert

DMPS - gelöst in 0,9% NaCl-Lsg. - äquimolar 0,7 mval/kg - i.p. injiziert

DMSA - gelöst in 0,9% NaCl-Lsg. - äquimolar 0,7 mval/kg - i.p. injiziert

Beobachtungszeitraum 8 Tage

Tabelle 13: Wirkung von Ti_2SO_4 in weißen Mäusen

Dosis von Ti_2SO_4 (mg/kg)	Anzahl der Tiere		% gestorben	mittlere Überlebenszeit (Tage)
	gesamt	gestorben		
40	10	2	20	7,1
50	10	4	40	6,2
60	10	9	90	3,4
70	10	10	100	2,8

Ti_2SO_4 - gelöst in Aqua dest. - s.c. injiziert
Beobachtungszeitraum 8 Tage

Tabelle 14: Wirkung verschiedener Dithiole auf die Toxizität von Tl_2SO_4 in weißen Mäusen

Dosis von Tl_2SO_4 (mg/kg)	Antidot	Anzahl der Tiere gesamt	gestorben	% gestorben	mittlere Überlebenszeit (Tage)
40	DMP	10	1	10	7,5
50	DMP	10	4	40	6,2
60	DMP	10	8	80	3,5
80	DMP	10	10	100	2,2
40	DMPS	10	1	10	7,5
50	DMPS	10	2	20	7,0
60	DMPS	10	8	80	4,0
80	DMPS	10	10	100	2,6
20	DMSA	10	1	10	7,8
30	DMSA	10	2	20	7,8
40	DMSA	10	9	90	2,5
50	DMSA	10	10	100	1,7

Tl_2SO_4 - gelöst in Aqua dest. - s.c. injiziert

DMP - gelöst in Erdnussöl - äquimolar 0,7 mval/kg - i.p. injiziert

DMPS - gelöst in 0,9% NaCl-Lsg. - äquimolar 0,7 mval/kg - i.p. injiziert

DMPSA - gelöst in 0,9% NaCl-Lsg. - äquimolar 0,7 mval/kg - i.p. injiziert

Beobachtungszeitraum 8 Tage

Tabelle 15: Wirkung von BiCl_3 und Wirkung von DMP auf die Toxizität von BiCl_3 in weißen Mäusen

Dosis von BiCl_3 (mg/kg)	Antidot	Anzahl der Tiere gesamt	gestorben	% gestorben	mittlere Überlebenszeit (Tage)
120		10	5	50	5,2
130		10	5	50	5,2
140		10	10	100	1,9
120	DMP	10	7	70	4,8
130	DMP	10	8	80	4,1
140	DMP	10	9	90	2,7
150	DMP	10	10	100	1,8

BiCl_3 - gelöst in rauchender Salzsäure

5 molarer Zitronensäure

Glycerin

Natronlauge

Aqua dest.

- s.c. injiziert

DMP - gelöst in Erdnußöl - äquimolar 0,7 mval/kg - i.p. injiziert

Beobachtungszeitraum 8 Tage

Tabelle 17: Wirkung verschiedener Dithiole auf die Toxizität verschiedener Metalle in weißen Mäusen

	Metall (1) LD ₅₀ (mg/kg)	Metall plus DMP (2) LD ₅₀ (mg/kg) Veränderung	Metall plus DMPS (3) LD ₅₀ (mg/kg) Veränderung	Metall plus DMSA (4) LD ₅₀ (mg/kg) Veränderung
Beryllium (259-296)	277	205 zu 1: s.v.	214 (169-272) zu 1: n.s. zu 2: n.s.	247 (180-289) zu 1: n.s. zu 2: s. zu 3: n.s.
Strontium (2727-3300)	3000	3000 (2752-3270) zu 1: n.s.	2930 (2790-3077) zu 1: n.s. zu 2: n.s.	2980 (2547-3487) zu 1: n.s. zu 2: n.s. zu 3: n.s.
Thallium (41,5-57,8)	49,0 (41,5-57,8)	51,5 (45,6-58,2) zu 1: n.s.	54,5 (48,2-61,6) zu 1: n.s. zu 2: n.s.	32,2 (25,4-40,9) zu 1: s.v. zu 2: s.v. zu 3: s.v.
Wismut (115-132)	123 (115-132)	108 (95,6-122) zu 1: s.v.		
BeCl ₂ , SrCl ₂ , Tl ₂ SO ₄ , BiCl ₃		- s.c. injiziert	n.s. = nicht signifikant	
DMP, DMPS, DMSA		- i.p. injiziert	s. = signifikant s.v. = signifikant verschlechtert	
Beobachtungszeitraum	8 Tage			

Literaturverzeichnis

- Aaseth J., Skaug V., Alexander J., *Acta pharmacol.toxicol.* **54**, 304 (1984)
- Angelova E., Stoytchev T., *Bulg.Acad.Sci.* **15**, 179 (1973)
- Aposhian H.V., *Adv.Enzyme Reg.* **20**, 301 (1982)
- Aposhian H.V., Tadlock C.H., Moon T.E., *Toxicol.Appl.Pharmacol.* **61**, 385 (1981)
- Aposhian H.V., Mershon M.M., Brinkley F.B., Hsu C.A., Hackley B.E., *Life Sciences* **31**, 2149 (1982)
- Aposhian H.V., Carter D.E., Hoover T.D., Hsu C.A., Maiorino R.M., Stine E., *Fund.Appl.Toxicol.* **4**, 58 (1984)
- Ashbel S.I., in: *Tioloverye sojedineniya v meditsine*, p. 161, Kiev (1959)
- Arena J.M., in: *Poisoning*, p. 81, 3rd.edn., Charles C. Thomas, Springfield (1974)
- Arnold W., Hertzberg J.J., Ludwig E., Strurde H., *Arch.klin.exp. Derm.* **218**, 396 (1964)
- Bakka A., Aaseth J., *Arch.Hig.Rada.Toksikol.* **30**, 183 (1979) Suppl.
- Barron E.S.G., Miller B., Kalnitzky G., *Biochem.J.* **41**, 62 (1947)
- Barron E.S.G., Kalnitzky G., *Biochem.J.*, **41**, 346 (1947)
- Battistone G.C., Miller R.A., Rubin M., in: *Clin. Chem. and Chem. Toxicol. of Metals*, p. 221, SS: Broun Ed. Elsevier (1977)
- Berlin M., Lewander T., *Acta Pharmacol.Toxicol.* **22**, 1 (1965)
- Bingham J.B., Maisey M.N., *Brit.J.Radiol.* **51**, 599 (1978)
- Boyette D.P., *J.Pediat.* **28**, 193 (1946)
- Braun H.A., Lusky L.M., Calvery H.O., *J.Pharmacol.exp.Ther.* **87** Suppl. 119 (1946)
- Burg J., Smith C., *J.Toxicol.Environ.Health* **6**, 75 (1980)
- Cantilena L.R., Klaasen C.D., *Toxicol.Appl.Pharmacol.* **58**, 456 (1981)
- Catsch A., Melchinger H., *Strahlentherapie* **109**, 561 (1959)
- Catsch A., *Atomkernenergie* **7**, 65 (1962)

- Cerwenka E.A., Cooper W.C., Arch.Environ.Health **3**, 189 (1961)
- Chenoweth M.B., Clin.Pharmacol.Ther. **9**, 365 (1968)
- Cherian M.G., Environ.Health Perspectives **54**, 243 (1984)
- Chèvremonet M., Firket H., Nature **167**, 772 (1951)
- Current J.V., Hales I.B., Dobyns B.M., J.clin.Endoc. **20**, 13 (1960)
- Diplock A.T., Green J., Bunyan J., Mc Hale D., Muthy I.R., Brit.J. Nutr. **21**, 115 (1967)
- Dubinskiy A.A., Guida P.P., Vrach.Delo **2**, 68 (1979)
- De Bois K.P., Cochrau K.W., Masur M., Science **110**, 420 (1949)
- Editorial, Brit.med.J. **I**, 752 (1957)
- Editorial, Brit.med.J. **II**, 1722 (1960)
- Eybl V., Sykora J., Koutensky J., Caisova D., Schwartz A., Mertl F. Environ.Health Perspectives **54**, 267 (1984)
- Friberg L., Piscator M., Nordberg G.F., Kjellström T., Cadmium in the Environment, 2nd edn., CRC Press, Cleveland (1974)
- Friberg L., in: Handbuch der ges. Arbeitsmedizin Bd. II/1 , S. 218, Urban und Schwarzenberg (1961)
- Friedheim E., Dasilva J.R., Martins A.V., Amer.J.Trop.Med.Hyg. **3**, 714 (1954)
- Furchner J.E., Richmond C.R., Drake G.A., Hlth.Phys. **15**, 505 (1968)
- Gabard B., Arch.Toxicol. **39**, 289 (1978)
- Gabard B., Brit.J.Pharmacol. **68**, 607 (1980)
- Gabard B., Planas-Bohne F., Regula G., Toxicology **12**, 281 (1979)
- Gardner L.U., Heslington H.F., Fed.Proc. **5**, 221 (1946)
- Gehring P.J., Hammond P.B., J.Pharmacol.exp.Ther. **145**, 215 (1964)
- Gehring P.J., Hammond P.B., J.Pharmacol.exp.Ther. **155**, 187 (1967)
- Gleason R.P., Amer.industr.Hyg.Ass.J. **29**, 461 (1968)
- Golbs S., Fuchs V., Pfueller U., Ebert E., Arch.exp.Vet-Med. **34**, 373 (1980)
- Graham J.D.P., Hood J., Brit.J.Pharmacol. **3**, 84 (1948)

- Graziano J.H., Leong J.K., Friedheim E., J.Pharmacol.exp.Ther. **206**, 696 (1978)
- Graziano J.H., Cuccia D., Friedheim E., J.Pharmacol.exp.Ther. **207**, 1051 (1978)
- Grunfeld O., New Engl.J.Med. **269**, 1138 (1963)
- Hardy H.L., Tepper L.B., J.occup.Med. **1**, 219 (1959)
- Hawkins W.W., in: Nutrition, p.309, Beaton and Mc Henry, Academic Press, N.Y. (1964)
- Hennig K., Z.ges.inn.Med. **15**, 348 (1960)
- Heyroth F.F., Publ.Hlth.Rep. **197** (1947) Suppl.
- Hohnadel D.C., Sunderman F.W., Nachay M.W., Mc Neely M.D., Clin. Chem. **19**, 1288 (1973)
- Hsu C.A., Aposhian V., Heydolph S., Parr W., J.Pharmacol.exp.Ther. **224**, 314 (1983)
- Hultin T., Näslund P.H., Chem.Biol.Interact. **8**, 315 (1974)
- ICRP - Report of the Task Group on Reference Man **23**, 365, Pergamon Press, Oxford (1975)
- Jensen L.S., Petersen R.P., Falen L., Poult.Sci. **53**, 57 (1974)
- Johary N.S., Owen L.N., J.chem.Soc. 1307 (1955)
- Jones M.M., Weaver A.D., Weller W.L., Res.Commun.Chem.Patho.Pharmacol. **22**, 581 (1978)
- Jones M.M., Basinger M.A., Tarka M.P., Res.Commun.Chem.Patho. Pharmacol. **27**, 571 (1980)
- Kamerbeek H.H., Rauws A.G., Ten Ham M., Van Heijst A.N.P., Acta med.Scand. **189**, 149 (1971)
- Karelitz S., Freedman A., Pediatrics **8**, 772 (1951)
- Klaassen C.D., Waalkes M.P., Cantilena L.R., Environ.Health Perspectives **54**, 233 (1984)
- Klimova L.K., Farmakol.i.Toksikol. **21**, 53 (1958)
- Koelsch F., in: Handbuch der ges. Arbeitsmedizin II/1, Urban und Schwarzenberg (1961)
- Krivanek N.D., Reeves A.L., Amer.industr.Hyg.Ass.J. **33**, 45 (1972)
- Kuschinsky G., Muscholl E., Arch.exper.Path.u.Pharmakol. **223**, 408 (1954)

- Lange J., Dtsch.med.Wschr. **92**, 1657 (1967)
- Larsson S.E., Piscator M., Israel med.J. **7**, 495 (1971)
- Lauwerys R., in: The chemistry, biochemistry and biology of cadmium pp. 433, Editor M. Webb, Elsevier (1979)
- Lehnert W., Dermatol.Mschr. **159**, 1100 (1973)
- Leonard C.S., Love R.S., J.Pharmacol.exp.Ther. **34**, 347 (1928)
- Liang Y., Shi J., Chen L., Ding G., Acta pharm.sin. **15**, 335 (1980)
- Lie R., Thomas R.G., Scott J.K., Hlth.Phys. **2**, 334 (1960)
- Lindlar F., Arch.exper.Path.Pharmacol. **217**, 288 (1953)
- Litchfield J., Wilcoxon F., J.Pharmacol.exp.Ther. **96**, 99 (1949)
- Luganskij N.I., Mizjukova I.G., Lokancev D.S., in: Tiolovye sojedineniya v meditsine, p.115, Kiev (1959)
- Maeder K., Med.Mschr. **9**, 249 (1955)
- Matsuda Y., Gifu Daigaku Igakubu Kiyo **1**, 869 (1968)
- Mc Geachin R.L., Pavord W.M., Pavord W.L., Biochem.Pharmacol. **11**, 493 (1962)
- Melnick R.L., Monti L.G., Motzkin S.M., Biochem.biophys.Res.Comm. **69**, 68 (1976)
- Moeschlin S.V., Klinik und Therapie der Vergiftungen, 6. Aufl. Georg Thieme, Stuttgart (1980)
- Muller L., in: Handbuch der ges. Arbeitsmedizin Bd. II/1, S. 244, Urban und Schwarzenberg (1961)
- NAS - National Academy of Sciences, Trends in the Use of Bismuth, Washington D.C. (1970)
- Niemeier B., Arch.Gewerbepath.Gewerbehyg. **24**, 160 (1967)
- Ogawa E., Igaku to Seibutsugaku **97**, 133 (1978)
- Okonishnikova I.E., Gig.Tr.Prof.Zabol. **9**, 38 (1965)
- Okonishnikova I.E., Gig.Tr.Prof.Zabol. **15**, 50 (1971)
- Okonishnikova I.E., Nirenburg V.L., Vopr.Eksp.Klin.Ter.Profil. Prom. Intoksikatsii, **11** (1974)
- Owen C.A., Amer.J.Physiol. **207**, 1203 (1964)
- Owen C.A., Amer.J.Physiol. **209**, 900 (1965)
- Perry K.M.A., Lancet **269**, 463 (1955)

- Peters R.A., Stocken L.A., Thompson R.H.S., *Nature* **156**, 616 (1945)
- Petersohn K.L., *Arch.Toxicol.* **18**, 160 (1960)
- Petrunkin V.E., *Ukr.Khem.Zh.* **22**, 603 (1956)
- Phalen R.F., Morrow P.E., *Hlth.Phys.* **24**, 509 (1973)
- Piazolo P., Franz H.E., Brech W., Walb D., Wilk G., *Dtsch.med. Wschr.* **96**, 1217 (1971)
- Planas-Bohne F., Gabard B., Schäffer E.H., *Arzneimittel-Forsch.* **30**, 1291 (1980)
- Planas-Bohne F., *J.Pharmacol.exp.Ther.* **217**, 500 (1981)
- Prick J.J.G., Sillevis Smitt W.G., Muller L., in: *Thallium Poisoning*, Elsevier, Amsterdam (1955)
- Prout T.E., Asper S.P., Lee T., Ray B.L., *Metabolism* **9**, 109 (1960)
- Pullman N., Lewander A.R., Forland M., *Annu.Rev.Med.* **14**, 175 (1963)
- Rahola T., Aaran R.K., Miettinen J.K., in: *Assessment of Radioactive Contamination in Man*, IAEM-SM-150/13, 553 (1972)
- Reevers A.L., *Arch.environm.Hlth* **11**, 209 (1965)
- Reevers A.L., Deitch D., Vorwald A.J., *Cancer Res.* **27**, 439 (1967)
- Riker W.F., *J.Pharmacol.exp.Ther.* **87**, 66 (1946)
- Romanov S.S., *Farmakol.i.Toksikol.* **30**, 237 (1967)
- Sanotskii V.A., Zotova M.G., Efimov V., Rudnitskaja E.I., Fedorovski L.L., Furaeva L.P., *Farmakol.i.Toksikol.* **30**, 480 (1967)
- Schepers G.W.H., Durkau T.M., Delahant A.B., Creedon F.T., *Arch. of Industrial Haelth* **15**, 32 (1957)
- Schroeder H.A., *Amer.J.Physiol.* **207**, 62 (1964)
- Schubert J., Derr S.K., *Nature* **275**, 311 (1978)
- Schubert J., White M.R., Lindenbaum A., *J.Biol.Chem.* **196**, 279 (1952)
- Serefis S., *Dtsch.Med.Wschr.* **60**, 1237 (1934)
- Siegenthaler P., *Praxis* **26**, 633 (1960)
- Soli N.E., Frosliie A., Aaseth J., *Acta Vet.Scand.* **19**, 422 (1978)

- Soli N.E., Frosliie A., Aaseth J., Acta Vet.Scand. **19**, 422 (1978)
- Sumino K., Hayakawa K., Shibata T., Kitamura S., Arch.environm. Hlth **30**, 487 (1975)
- Sunderman F.W., Amer.J.Med.Sci. **253**, 209 (1967)
- Szinicz L., Albrecht G.J., Weger N., Arzneimittel-Forsch. **31(II)** Heft 10 (1981)
- Szinicz L., Wiedemann P., Haring H., Weger N., Arzneimittel-Forsch. **33**, 813 (1983)
- Stevens W., van Peteghim C., Hyndrickx A., Barbier F., Int.J.Clin. Pharmacol.Ther.Toxicol. **10**, 1 (1974)
- Stocken L.A., Thompson R.H.S., Biochem.J. **40**, 535 (1946)
- Stoytchev T., Bulg.Acad.Sci.Izv.Inst.Fiziol. **15**, 173 (1973)
- Tadlock C.H., Aposhian V., Biochem.biophys.Res.Comm. **94**, 501 (1980)
- Tauxe W.M., Goldstein N.P., Randall R.V., Gross J.B., Amer.J.Med. **41**, 375 (1966)
- Ting K.S., Liang Y.I., Shi J., Chen W., Gu T., nach Aposhian V., Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol. **23**, 193 (1983)
- Ting K.S., Liang Y.I., Shi J., Chen W., Gu T., nach Wang S.H., Ting K.S., Wu C.C., Chin.med.J. **84**, 437 (1965)
- Trenkwalder P., Bencze K., Lydtin H., Dtsch.med.Wschr. **109**, 1561 (1984)
- Trinus F.P., Luik A.I., Braver-Chernobulskaya B.S., Novikova N.V., Lukyanchuk V.D., Tkachuk V.V., Chubenko A.V., Farmakol. i Toksikol. **47**, 104 (1984)
- Truhaut R., Recherches sur la Toxicologie du Thallium, Inst. Nat. Securité pour la Prevention des Assidents du Travail, Paris (1959)
- Twarog T., Cherian G., Toxicol.App.Pharmacol. **72**, 550 (1984)
- Vasileva E.V., Nedonekin T.K., in: Tiolovye sojedijenya v meditsine, p. 36, Kiev (1959)
- Volf V., Diagnosis and Treatment of Radioactive Poisoning, p.157, IAEA, Wien (1963)
- Wang S.C., Ting K.S., Wu C.C., Chin.med.J. **84**, 437 (1965)

Wiedemann P., Fichtl B., Szinicz L., Biopharm.Drug Dispos. **3**, 267
(1982)

Wildenauer D.B., Reuther H., Weger N., Chem.Biol.Interac. **42**, 165
(1982)

Lebenslauf

Familienstand: Am 10. September 1949 wurde ich, Angelika Pethran, geb. Rosmahel, als Tochter des Dr. jur. Richard Rosmahel und seiner Ehefrau Käte in Berlin geboren.

Mein Wohnsitz ist seit 1976 München.

Ich bin kinderlos verheiratet.

Ausbildung: 1956 - 1964 Besuch der Oberschule
1964 - 1968 Besuch der Erweiterten Oberschule mit Abschluß Abitur
1964 - 1969 gleichzeitig Ausbildung als Krankenschwester
1970 - 1972 Besuch der Betriebsakademie mit Abschluß Wirtschaftskaufmann
(vorstehende Angaben beziehen sich auf Berlin/Ost)
1977 - 1984 Medizinstudium an der LMU München mit Approbation am 29.5.1984

Tätigkeiten: 1969 Krankenschwester am St.Hedwigskrankenhaus Berlin/Ost
1970 - 1975 Angestellte im Verwaltungsbüro Dr. Rosmahel Berlin/Ost
1975 - 1976 Krankenschwester in der Stephanusstiftung Berlin/Ost
1977 Krankenschwester in der Diakonissenanstalt München
1978 - 1984 nebenberuflich beim Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes München tätig
seit 10.84 als Ärztin am Institut und der Poliklinik für Arbeitsmedizin der Universität München tätig

Herrn Prof. Dr. W. Forth danke ich für die Überlassung des Themas und
und die guten Arbeitsbedingungen am Institut.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. L. Szinicz für die
gute und kameradschaftliche Zusammenarbeit.

Herrn Prof. Dr. G. Fruhmann, meinem Chef, danke ich für das Interesse
am Fortgang der Arbeit und seine Unterstützung.

